

VETERINARY **focus**

#21.1
2011

Международный журнал по ветеринарии мелких домашних животных



Заболевания эндокринной системы

Гипотиреоз собак • Сахарный диабет кошек • Распространенность сахарного диабета кошек • Мой подход к решению проблемы... Болезнь Аддисона у собак • Гиперкальциемия собак и кошек: принципы диагностики и лечения • Атипичные эндокринные заболевания собак и кошек • Эндокринная алоpecia собак • Наши рекомендации... Диагностика и лечение гиперкортицизма у собак

25-й Ежегодный конгресс ESVD-ECVD

8-10 сентября 2011 года, Брюссель (Бельгия)

Основные темы конгресса:

- Бактериальные и вирусные инфекции собак и кошек
- Метициллин-резистентные инфекции животных и человека
- Биология и патология меланоцитарной системы
- Лечение ран и наложение повязок животным
- Иммуноопосредованные заболевания собак и кошек
- Атопический дерматит и пищевая аллергия; патологии стволовых клеток эпидермиса и волосных фолликулов

Подробная информация о программе конгресса, докладчиках, порядке регистрации и размещения представлена на сайте www.esvd-ecvd2011.com

Льготные
условия оплаты
участия
действуют
до 1 июня



ОТ РЕДАКЦИИ



Эндокринология — чрезвычайно интересная область современной ветеринарной медицины, хотя иногда она и ставит перед нами сложнейшие задачи. Метаболические реакции, пути взаимодействия различных органов, многообразие гормональных процессов, несомненно, не раз бросят вызов любому специалисту, работающему с животными-компаньонами. Поскольку при диагностике болезней эндокринной системы мы зависим от результатов наукоемких тестов, а для лечения многих из этих болезней фармация предлагает нам суперсовременные препараты, у кого-то может сложиться мнение, будто изучение гормональных расстройств началось не ранее чем «вчера». Однако это неверно. В Китае научные методы познания были признаны уже 2000 лет назад. Сахарный диабет человека не только был подробно описан к 1000 году нашей эры: уже в то время делались более или менее успешные попытки его лечения! А само слово «гормон» мы позаимствовали из древнегреческого языка, где оно означало «побуждающий к действию», «приводящий в движение».

Тайны эндокринологии привлекают не только ученых, но (не в меньшей степени!) и философов. Элегантность механизмов отрицательной обратной связи в гомеостатических процессах или взаимодействие гормонов гипоталамуса и гипофиза, контролирующих производство других гормонов, заставляют думать о живом организме как о маленькой вселенной, где царит незыблемый порядок. Иногда эндокринология кажется обманчиво простой наукой. Иногда, напротив, чем глубже мы ее изучаем, тем больше встречаем трудностей — особенно в случаях, когда элементы эндокринной системы дают сбой... Кажется, что в самой природе гормонов, влияющих столь на многие аспекты жизни животного, заложено разнообразие клинических проявлений, связанных с их функцией. Неоднозначность этиологии возникающих нарушений, сложности при диагностике, необходимость неукоснительно следовать схеме лечения часто требуют от нас серьезных усилий. Этот номер журнала Veterinary Focus содержит новейшие сведения, изложенные известными специалистами в области ветеринарной эндокринологии. Если журнал выполнит свою задачу и предоставит читателям информацию, полезную в их профессиональной деятельности — можно будет сказать, что он сам сработал подобно гормону, поскольку явился неким руководством к действию для ветеринарных врачей.

Юэн Макнил,
главный редактор

СОДЕРЖАНИЕ

Гипотиреоз собак с. 02
<i>Виктор Кастильо</i>
Сахарный диабет кошек с. 09
<i>Клаудия Ройш</i>
Распространенность сахарного диабета кошек с. 17
<i>Элизабет Ланд</i>
Мой подход к решению проблемы... Болезнь Аддисона у собак с. 19
<i>Кэтрин Скотт-Монкриф</i>
Гиперкальциемия собак и кошек: принципы диагностики и лечения с. 27
<i>Жоау Фелипе де Брито Гальвау, Деннис Шу и Патриция Шенк</i>
Атипичные эндокринные заболевания собак и кошек с. 35
<i>Гита Бенчкроун и Ден Розенберг</i>
Эндокринная алопеция собак с. 40
<i>Фабиа Скарамелла</i>
Наши рекомендации... Диагностика и лечение гиперкортицизма у собак с. 47
<i>Сара Гелак</i>

Veterinary Focus, Vol 21 n°1 - 2011			
Find the most recent issues of Veterinary Focus on IMS website: www.ivis.org			
Editorial committee <ul style="list-style-type: none">• Denise Elliott, BVSc (Hons), PhD, Dipl. ACVIM, Dipl. ACVN, Health and Nutritional Sciences Director, Royal Canin, France• Philippe Marniquet, DVM, Dipl. ESSEC, Publishing & Scientific Events Manager, Royal Canin, France• Pauline Devlin, BSc, PhD, Scientific Communications and External Affairs, Royal Canin, UK• Franziska Conrad, DVM, Scientific Communications, Royal Canin, Germany• María Elena Fernández, DVM, Scientific Communications, Royal Canin, Spain• Hervé Marc, Global Corporate Affairs	<p>Manager, Royal Canin, France</p> <ul style="list-style-type: none">• Giulio Giannotti, BSc, Product Manager, Royal Canin, Italy• Laura Diana, DVM, Dipl. FCV, UBA, Scientific Communications, Royal Canin, Argentina <p>Editor</p> <ul style="list-style-type: none">• Ewan McNeill, BVMS, Cert VR, MRCVS <p>Editorial secretary</p> <ul style="list-style-type: none">• Laurent Cathalan lcathalan@buena-media.fr• Olivia Amos <p>Artwork</p> <ul style="list-style-type: none">• Youri Xerri	<p>Translation control</p> <ul style="list-style-type: none">• Imke Engelke, DVM (German)• Noemi Del Castillo, PhD (Spanish)• Giulio Giannotti, BSc (Italian)• Prof. Robert Moraillon, DVM (French)• Matthias Ma, DVM (Chinese)• Ben Albalas, DVM (Greek)• Atsushi Yamamoto, DVM (Japanese)• Boris Shulyak, PhD (Russian)• Carla Teixeira & Inês Barbosa, DVM (Portuguese) <p>Deputy publisher: Buena Media Plus</p>	<p>CEO: Bernardo Gallitelli</p> <p>Address: 85, avenue Pierre Grenier 92100 Boulogne - France</p> <p>Phone: +33 (0) 1 72 44 62 00</p> <p>Printed in the European Union <i>ISSN 1354-0157</i></p> <p>Circulation: 80, 000 copies</p> <p>Legal deposit: February 2011</p>
<div>Published by Royal Canin</div>			

Все права на печать и распространению в России принадлежат ЗАО «Рускан». Продажа журнала Veterinary Focus запрещена. Правила применения лицензированных лекарственных препаратов в разных странах неодинаковы. При отсутствии специальной лицензии ими следует пользоваться с большой осторожностью.



Гипотиреоз собак



Виктор Кастильо, PhD

Отделение клинической ветеринарии мелких животных, Университет Буэнос-Айреса, Аргентина

Доктор Кастильо получил диплом ветеринарного врача в университете Буэнос-Айреса (UBA) в 1988 году, после чего защитил докторскую диссертацию по теме «Нарушения функции щитовидной железы и развитие костной ткани». Специалист-эндокринолог, член Аргентинского общества специалистов в области эндокринологии и метаболизма, адъюнкт-профессор кафедры клинической ветеринарии мелких животных UBA, заведующий отделением эндокринологии ветеринарного госпиталя при том же университете. Область научных интересов — АКТГ-продуцирующие аденомы, гиперкортизолизм и карциномы щитовидной железы собак.

❖ Введение

Гипотиреоз — наиболее распространенное эндокринное заболевание собак. Как правило, болезнь развивается у животных в возрасте старше одного года, хотя приблизительно в 10% случаев ее диагностируют у молодых собак. Лишь изредка (в 3% случаев) гипотиреоз носит врожденный характер, поэтому его обычно относят к группе патологий, возникающих в процессе роста собак.

Щитовидная железа прилегает к боковой поверхности трахеи в области ее проксимальных колец (1). Ее функциональными элементами являются фолликулы, состоящие из железистых клеток (тиреоцитов) и коллоида. Активные фолликулы малы по размерам, а нефункционирующие (находящиеся в состоянии отдыха) — крупнее (Рисунок 1).

➡ КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

- ➡ Гипотиреоз — наиболее распространенное эндокринное заболевание собак.
- ➡ Известны две формы болезни: ювенальная и взрослых собак.
- ➡ Знание динамики развития животных и эндокринологических показателей помогает лучше понять природу данного заболевания.
- ➡ Клинические проявления гипотиреоза переменны, и не всегда у страдающих им животных отмечают упоминаемые в ряде руководств при описании данной патологии симптомы — ожирение, сонливость и плохое состояние шерстного покрова.

Эмбриогенез и созревание щитовидной железы у плодов можно разделить на три периода:

- Первый период соответствует развитию щитовидной железы у эмбрионов. Она начинает формироваться в области третьего и четвертого глоточных карманов — непосредственно под областью, где в дальнейшем будет находиться язык. Миграцию щитовидной железы по трахее и начало выполнения ею эндокринной функции регулируют транскрипционные факторы. Рецепторы, воспринимающие тиреотропный гормон, появляются в клетках в конце эмбрионального развития железы, в это же время щитовидная железа плода начинает поглощать йод (2). На этой стадии весь тироксин (Т4) плод получает от матери, однако этого вполне достаточно для нормального развития у него нервной системы и других тканей.
- Второй период охватывает этап созревания у плода щитовидной железы и начинается с момента, когда данный орган достигает окончательного места локализации. В это время гипоталамус начинает высвобождать тиролиберин, а также синтезировать и высвобождать тиреотропный гормон, а щитовидная железа — захватывать йод. Следует обратить внимание на то, что у плода большая часть тироксина деионизируется и трансформируется в организме плода в реверсивный трийодтиронин (rT3). В этот период плод получает от матери 50% тироксина, но к концу беременности данная цифра снижается до 20%. Полученного от матери гормона достаточно для обеспечения роста плода и поддержания эутиреоидного статуса у новорожденных щенков в первые 24 часа жизни.
- Третий период начинается после рождения щенка и завершается, когда заканчивается анатомическое созревание щитовидной железы (2). У новорожденного щенка фолликулы щитовидной железы еще не достигли полного развития. Первые зрелые фолликулы появляются в железе через 48–72 часа после рождения, то есть через неделю после достижения щитовидной железой гистологической и анатомической зрелости. Динамика созревания щитовидной железы у новорожденных животных, в свою очередь, коррелирует с действием тиреотропного гормона и тироксина. Через 48 часов после рождения щенка активность тиреотропного гормона повышается, в то время как активность тироксина снижается — это предоставляет фолликулам щитовидной железы возможность достичь зрелого состояния и ведет к возрастанию уровня циркулирующего тироксина (Рисунок 2).

❖ Синтез и функции гормонов щитовидной железы

Клиницистам крайне важно иметь представление о назначении различных гормонов щитовидной железы и их свойствах. В щитовидной железе синтезируется преимущественно тироксин Т4, а трийодтиронин она образует в значительно меньшем количестве (1). Тиреотропный гормон связывается с рецепторами клеток щитовидной

железы, что стимулирует начало ряда процессов, которые в конечном итоге приводят к высвобождению в кровь тироксина и трийодтиронина. Эти гормоны почти полностью (на 99%) связывают плазменные транспортные белки (тироксин-связывающие глобулин и альбумин), обеспечивая их депонирование. Только 0,1% гормонов щитовидной железы остаются в крови в свободной форме — это биодоступная фракция тироксина (1, 3). Именно эта фракция определяет тиреоидный статус организма (т. е. степень его обеспеченности гормонами щитовидной железы), поскольку только она доступна клеткам. В отличие от фракции, связанной транспортными белками крови, концентрация свободного тироксина поддерживается у собак (даже щенков) на постоянном уровне независимо от колебаний содержания в плазме крови транспортных белков. Изменение содержания последних в крови может происходить по обычным физиологическим причинам (вследствие увеличения их синтеза при течке и во время беременности), а также при патологических процессах (например, их концентрация повышается при ожирении и снижается при заболеваниях печени, желудочно-кишечного тракта и почек) (2). У собак период полураспада циркулирующего тироксина составляет 12 часов, а в клетках этот гормон полностью метаболизируется в течение более длительного периода времени — 24 часов (1, 3).

Процесс трансформации тироксина в трийодтиронин регулирует фермент дейодиназа. Изомеры этого фермента обнаружены в крови и клетках. Они обеспечивают соответствие уровня трансформации тироксина в трийодтиронин в зависимости от потребностей тканей. Обратите внимание на следующий факт: в регулировании концентрации тироксина и трийодтиронина в крови принимают участие ткани организма (2, 4), причем одни ткани начинают испытывать дефицит гормонов щитовидной железы раньше других (т. е. проявляют к нему большую чувствительность). Это может вести к проявлению у собак симптомов гипотиреоза даже в ситуациях, когда концентрация тироксина в крови сохраняется на нормальном физиологическом уровне (4). Тиреотропные клетки гипофиза проявляют в данном отношении наибольшую чувствительность; следствием их способности быстро выявлять снижение концентрации циркулирующего тироксина является усиление секреции тиреотропного гормона (4, 5).

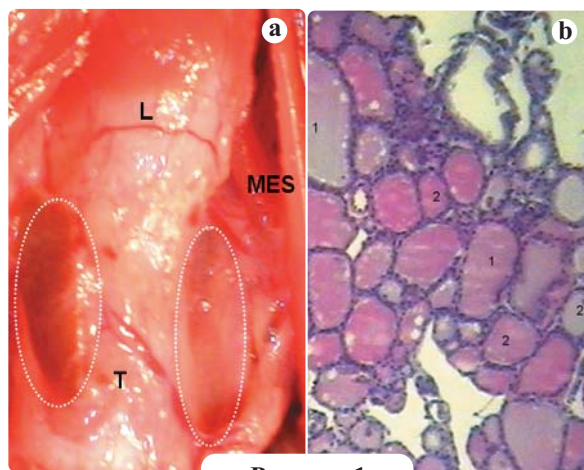


Рисунок 1

Анатомическое положение (а) и гистологическая структура (б) щитовидной железы.

а - L: гортань, Т: трахея, MES: грудинно-головная мышца. Доли щитовидной железы выделены пунктирными линиями.
б - 1: фолликулы щитовидной железы, находящиеся в состоянии покоя (наиболее крупные и с многочисленными вакуолями) и 2: активные фолликулы щитовидной железы (меньших размеров)

Регуляция эндокринной активности щитовидной железы

Регуляция функционального состояния щитовидной железы осуществляется в зависимости от того, сколько в течение суток было синтезировано и секретировано тироксина. В гипоталамусе и гипофизе этот гормон ингибирует образование тиролиберина и тиреотропина, соответственно. Если синтез тироксина понижается, то не происходит снижения активности ни гипоталамуса, ни тиреотропных клеток гипофиза, а концентрация в крови как тиролиберина, так и тиреотропина повышается. Возможна и противоположная ситуация: когда синтез тироксина увеличивается, пропорционально возрастает интенсивность его трансформации в трийодтиронин, а синтез и высвобождение в кровь тиролиберина и тиреотропина возрастают (4, 5). В отличие

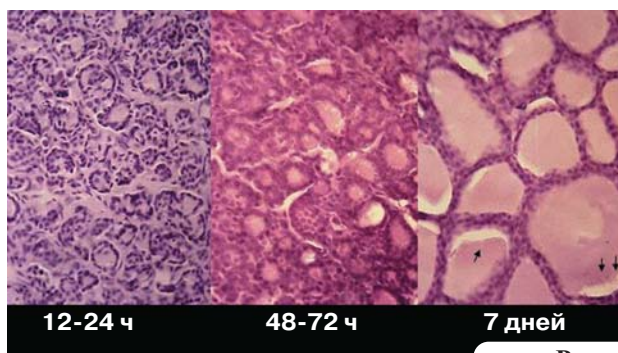
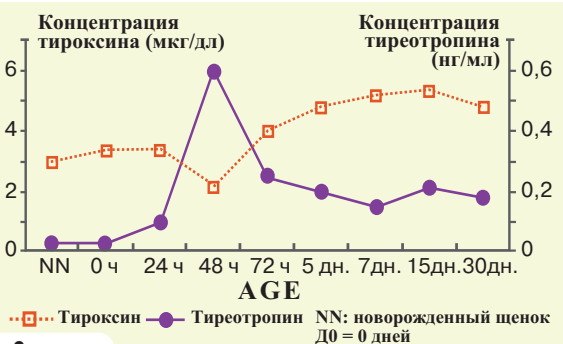


Рисунок 2

Анатомическое созревание щитовидной железы у новорожденного щенка (слева). Изменения могут начать проявляться с первого дня жизни животного, хотя в этот период фолликулы железы еще плохо развиты. Они начинают развиваться только через 48 часов после рождения: в этот период в крови повышается концентрация тиреотропина и снижается активность тироксина. В течение недели щитовидная железа достигает полного развития. На рисунке справа приведены графики, характеризующие динамику изменений активности тиреотропина и тироксина в крови щенков в первый месяц жизни.



от людей, у собак, находящихся в состоянии эутиреоидита, не происходит заметных суточных колебаний активности тиролиберина и тироксина в крови (6).

Гипотиреоз

Гипотиреоз — состояние недостаточной активности воздействия гормонов щитовидной железы на определенные органы. Он возникает как следствие недостаточной секреции тироксина и трийодтиронина, повреждений рецепторов клеточных ядер (ведущих к проявлению резистентности к действию гормонов щитовидной железы), а также нарушений секреции и молекулярной структуры тиролиберина (2). Ювенольная форма гипотиреоза и гипотиреоз взрослых собак имеют разную этиологию и клинические проявления.

Гипотиреоз взрослых собак

Основной причиной гипотиреоза взрослых собак являются аутоиммунные нарушения (60% случаев), приводящие с течением времени к атрофии щитовидной железы, хотя первичным проявлением данной эндокринопатии является зоб (вариабельное — от легкого до значительного — увеличение объема щитовидной железы) (1). В зависимости от интенсивности проявления клинических нарушений различают две формы гипотиреоза — субклиническую и клиническую. Следует иметь в виду, что термин «субклинический» не означает отсутствия клинических проявлений, а в большей степени отражает наличие у собаки легкой или умеренной по тяжести симптоматики, которая не характерна для данного заболевания, но указывает на его наличие (5). В зависимости от результатов биохимического анализа крови (выявления изменений концентрации тироксина, трийодтиронина и тиролиберина) идентифицируют четыре стадии гипотиреоза взрослых собак (Таблица 1) (5, 7).

Субклинический гипотиреоз

Приблизительно в 25% случаев гипотиреоз на начальной стадии проявляется субклинической формой (5, 7). Она характеризуется повышением в крови концентрации тиреотропного гормона и тироксина (общего или свободной фракции), однако активность этих гормонов

не превышает нормальные физиологические показатели. При поражениях щитовидной железы суточная секреция тироксина снижается, но его концентрация в крови остается в пределах физиологической нормы (обычно на ее нижней границе). В этот период от недостатка тироксина начинают страдать различные ткани. Реакция гипофиза и гипоталамуса на изменения активности тироксина проявляется ингибированием процесса трансформации этого гормона в трийодтиронин. Ткани организма отвечают на такие изменения повышением чувствительности к тиреотропному гормону. По мере развития болезни и прогрессирующего нарушения секреции тироксина гипофиз реагирует на происходящие в организме изменения увеличением интенсивности синтеза и высвобождения тиреотропина для усиления образования тироксина, чтобы поддерживать эутиреоидный статус (5, 7). Первые изменения затрагивают метаболизм липидов (гиперхолестеринемия в сочетании с ростом величины фракции липопротеинов низкой плотности), половую и иммунную системы, а также кожу (проявление рецидивирующих инфекций), а на фоне перечисленных функциональных изменений возникают соответствующие клинические и биохимические нарушения, присущие субклиническому гипотиреозу.

Клинический гипотиреоз

Эта стадия болезни проявляется характерными клиническими признаками гипотиреоза. На ней суточная секреция тироксина значительно нарушается.

- Ветеринарные врачи довольно часто придают слишком большое значение тяжести дерматологических нарушений, наблюдаемых при гипотиреозе собак. Они появляются на более поздних стадиях болезни. У большинства (80%) собак при данной эндокринопатии не происходит значительной утраты шерстного покрова. Напротив, у больных животных обычно возникают сухая либо жирная себорея и/или хвост становится похожим на крысиный (Рисунок 3).
- Часто (в 30% случаев) у больных собак отмечают избыточную массу тела и ожирение, но многие животные сохраняют нормальную упитанность или даже худеют, что обусловлено плохим пищеварением и усвоением питательных веществ вследствие изменения перистальтики тонкого отдела кишечника и снижения секреции желчи (5, 8).

Таблица 1

Классификация гипотиреоза взрослых собак на основании интенсивности клинических нарушений и эндокринных биохимических показателей (по материалам библиографического источника 7)

	АКТИВНОСТЬ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ			
	Тиролиберин и тиреотропин	Тиреотропин	Тироксин (общий или свободный)	Трийодтиронин
Субклинический гипотиреоз				
Стадия 1	Очень высокая	Нормальная	Нормальная	Нормальная
Стадия 2	Невозможно оценить	Повышенная	Нормальная	Нормальная
Клинический гипотиреоз				
Стадия 1	Невозможно оценить	Повышенная	Повышенная	Нормальная
Стадия 2	Невозможно оценить	Повышенная	Повышенная	Повышенная



Рисунок 3а

Золотистый ретривер с гипотиреозом: обратите внимание на то, что у животного укорочена шерсть, а хвост похож на крысиный

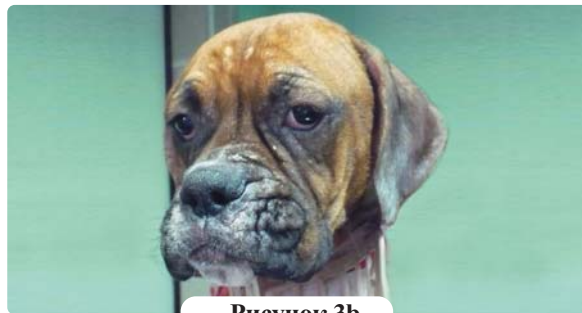


Рисунок 3б

У боксера проявилась рецидивирующая пиодермия морды — сохранившиеся волосы выглядят более сухими, чем в норме

- Принимая во внимание ту большую роль, которую играют гормоны щитовидной железы в регулировании функционального состояния нервной системы, можно констатировать, что при снижении эндокринной активности этой железы происходят изменения как центрального, так и периферического отделов нервной системы (9, 10). Снижение потребления глюкозы ведет к возникновению у собак вялости и сонливости, хотя некоторые больные животные, напротив, могут становиться более агрессивными (**Рисунок 4**) (11).
- Репродуктивная функция претерпевает тяжелые нарушения (у сук прекращаются течки, а у кобелей возникает азооспермия или снижается либидо). Иногда в молочной железе (даже кобелей) может начать образовываться секрет — этот синдром называется галакторея (1, 2).

Поэтому важно понимать, что гипотиреоз далеко не всегда проявляется ожирением, вялостью и симметричной себорейной алопецией. Для правильной постановки диагноза необходимо обратить внимание на все имеющиеся у собаки клинические нарушения, в том числе на те, которые чаще встречаются не при гипотиреозе, а при заболеваниях другой этиологии.

Врожденный и ювенильный гипотиреоз

У щенков данное эндокринное заболевание может проявляться двумя формами — врожденной и ювениальной. Последняя возникает в процессе роста животных (**Рисунки 5 и 6**). Врожденный гипотиреоз возникает в результате нарушения развития щитовидной железы (неспособности мигрировать из места закладки зачатка в область нормальной анатомической локализации или отсутствия роста клеток органа), а также при недостатке в щитовидной железе фермента пероксидазы (1, 2). Значительно реже причиной данной эндокринопатии является пониженная секреция тиреотропного гормона (причиной этого может быть, к примеру, гипофункция гипофиза). В отличие от гипотиреоза плода, развивающегося у всех вынашиваемых сукой плодов и являющегося следствием гипотиреоза матери, врожденная форма данной эндокринопатии возникает только у тех щенков, у которых имеются генетические мутации, ответственные за данную эндокринопатию. В период роста у щенков может развиваться гипотиреоз по тем же причинам, что и у взрослых собак (2, 5).

При врожденном гипотиреозе недостаток гормонов щитовидной железы у плода и новорожденного щенка ведет к нарушению развития центральной нервной системы (ЦНС) и скелета (1, 9, 11, 12).

Следует знать, как дифференцировать врожденную и ювениальную формы гипотиреоза от других заболеваний, сопровождающихся замедлением роста собак, в том числе вызванных дефицитом гормона роста и недоеданием, а также от рахита, врожденного порока сердца, портокавального шунта и мегаэзофагуса.

Диагностика гипотиреоза

Для диагностики гипотиреоза на любой его стадии развития автор настоящей статьи пользуется тремя группами методов.

• Клиническое обследование животного посредством пальпации

Пальпацию щитовидной железы проводят, когда собака поднимает голову вверх. Врач, стоящий позади животного, прощупывает область гортани и трахеи обеими руками.

• Визуальные методы диагностики

- Ультразвуковое сканирование щитовидной железы (**Рисунок 7**) считают лучшим способом оценки ее мор-



Рисунок 4

Сибирский хаски с клинически выраженным гипотиреозом. Обратите внимание на выпадение шерсти и зуб (виден на выделенном пунктирной рамкой участке фотографии в правом углу рисунка). Животное проявляло агрессивное поведение, в определенный момент пришлось надеть на него намордник

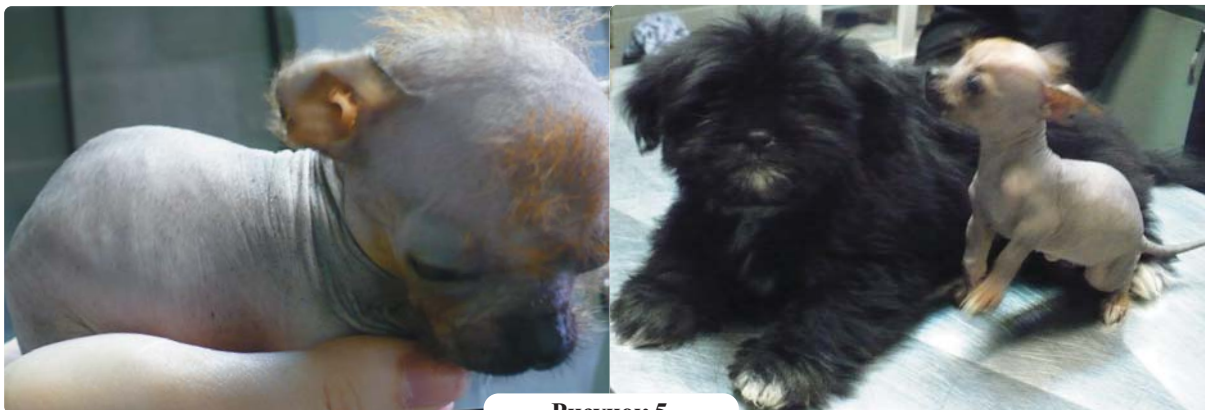


Рисунок 5

Помесный щенок в возрасте 30 дней (слева). Гипотиреоз клинически проявился тяжелой алопецией и сонливостью. Родничок черепа остается незаросшим. Щенок стал проявлять активность и играть со щенками своего помета уже через 20 дней после начала лечения (снимок справа)

фологии. С его помощью можно диагностировать зоб, атрофию и карциному щитовидной железы. Применяя УЗИ в случаях подозрения на развитие врожденного гипотиреоза, у щенков можно определить размеры щитовидной железы и ее анатомическое положение. Этим способом удастся также определить общий объем железы (13).

- Сцинтиграфия применима для оценки функционального состояния щитовидной железы. Данным методом совместно с ультразвуковым сканированием пользуются для диагностики врожденного гипотиреоза, поскольку она позволяет выявлять эктопию и атрофию щитовидной железы, а также оценивать ее состояние по уровню поглощения радиоактивных маркеров. Это важно, поскольку выявление нарушения миграции щитовидной железы к месту ее обычной локализации, недоразвития и низкого уровня поглощения радиоактивных маркеров являются наиболее точными индикаторами генетических изменений, унаследованных от родителей.

• Биохимический анализ

В первую очередь оценивают метаболизм липидов: у 30–40% больных гипотиреозом собак отмечают повы-

шенное содержание в крови общего холестерина (1, 14). Важно также оценить концентрацию в крови холестерина и липидов низкой плотности, поскольку превалирование содержания в крови упомянутой фракции липидов по сравнению с фракцией холестерина и липопротеинов высокой плотности служит одним из диагностических признаков дефицита гормонов щитовидной железы (14).

- Определяют активность тиреотропина и тироксина (общего и свободной фракции): концентрация в крови первого из названных гормонов служит наилучшим индикатором состояния эндокринной оси, формируемой гипоталамусом и щитовидной железой, а также важнейшим показателем, по которому можно судить о функциональной активности щитовидной железы. Повышение концентрации тиреотропного гормона уже само по себе позволяет диагностировать гипотиреоз независимо от концентрации тироксина (3, 5, 7). Что касается тироксина, содержание в крови его свободной фракции значительно лучше, чем другие показатели, отражает состояние периферической части щитовидной железы, которая поражается в первую очередь (3, 5, 15, 16). Уменьшение свободной фракции тироксина указывает на гипотиреоз. Личный опыт ав-



Рисунок 6

Семимесячная немецкая овчарка. Обратите внимание на плохой рост шерсти у животного. Щенок вял и с трудом поднимается из лежащего положения (снимок слева). Рентгенографическое исследование показало, что у животного сильно замедлено формирование костной ткани, а в области запястий и позвоночника выражена легкая остеопения (снимок в центре). Тот же щенок через год после лечения левотироксина (снимок справа)

тора настоящей статьи свидетельствует о том, что у 30% собак из числа тех, у которых диагностируют клинически выраженный гипотиреоз, концентрация связанного белковыми транспортерами тироксина близка к нижней границе нормального физиологического уровня, при этом содержание в крови связанного тироксина понижено, а тиреотропина повышено. Такие эндокринные нарушения ассоциируются с морфологическими изменениями щитовидной железы и проявлением у животных клинических признаков гипотиреоза. Однако нет единого мнения относительно того, каким методом лучше определять содержание в крови свободной фракции тироксина. Хотя большинство специалистов считают равновесный диализ «золотым стандартом», он довольно дорог и не доступен для широкого применения в ветеринарной практике.

Такие современные методы, как радиоиммунологический и хемилюминесцентный анализы позволяют достоверно и точно измерять уровень свободной фракции тироксина (16, 17). У щенков не отмечают значительных колебаний этой фракции гормона. Содержание связанной с белками фракции тироксина обычно бывает повышенной у щенков в возрасте 1–6 месяцев (18). Следовательно, определение активности тиреотропного гормона и свободной фракции тироксина, липидного профиля крови и ультразвуковое сканирование в комплексе предоставляют лучший способ диагностики патологий щитовидной железы. Если концентрация тиреотропина и связанного тироксина (а также общего тироксина, если проводят измерение величины его связанной фракции) остается в пределах нормы, но близка к пороговым значениям (верхнему и нижнему, соответственно) и есть веские основания подозревать наличие гипотиреоза у собаки (визуальными методами диагностики обнаружены изменения щитовидной железы, у животного проявляется хотя бы один клинический признак этой эндокринопатии), то для подтверждения предварительного диагноза прибегают к стимулирующей пробе, проводимой с тиролиберин (6, 7, 16). Нет никакого смысла в проведении данного теста, если уже установлено повышение содержания в крови тиреотропного гормона. Перед проведением стимулирующей пробы определяют исходный уровень содержания в крови собаки тиреотропина. Затем животному внутривенно вводят экзогенный тиролиберин. Через 15–20 минут у пациента повторно берут пробу крови. Если в повторно взятой пробе крови концентрация тиреотропина превышает 0,50 нг/мл или изменение данного показателя, определяемое по разнице результатов анализа парных проб крови, превышает 0,2 нг/мл, то предполагают наличие у обследуемого животного гипотиреоза (7).

В случаях, когда у щенка подозревают развитие врожденного гипотиреоза и имеется возможность взятия у животного 1–2 мл крови в период с 7 по 20 дни жизни, показано проведение непосредственного определения содержания в крови тиреотропина и свободного тироксина. Если отсутствует возможность получения у щенка достаточного для проведения таких анализов количества крови, то ограничиваются определением только концентрации свободного тироксина (2, 5).

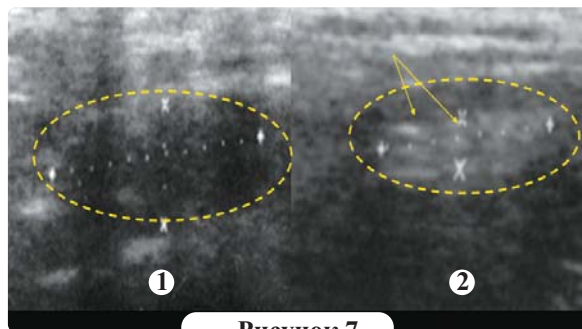


Рисунок 7

1. Доля щитовидной железы (выделена пунктирным контуром) взрослой собаки с субклиническим гипотиреозом. Обратите внимание на неровные края и гипоехогенность доли.
2. Ультразвуковое сканирование взрослой собаки, у которой проявилась симптоматика гипотиреоза. На снимке видны гиперэхогенные зоны (показаны стрелками), ассоциированные с локализацией многочисленных узлов

©Victor Castillo

- Определяют титры сывороточных антител к тиреоглобулину (AbTg) и гормонам щитовидной железы (AbTPO). Сообщалось о том, что приблизительно у 40–50% всех обследованных собак выявили небольшое повышение титра этих антител (19). Однако отсутствие такого повышения титра антител не исключает аутоиммунный тиреоидит. В свою очередь, повышение титра аутоантител служит диагностическим признаком только аутоиммунного тиреоидита, а концентрация тиреотропина и связанного тироксина может оставаться нормальной даже после введения экзогенного тиролиберина при проведении стимулирующей пробы. Поэтому упомянутые иммунологические тесты применяют лишь в качестве дополнительных методов диагностики.

Лечение гипотиреоза

Лечение проводят для восстановления функционального состояния эндокринной оси, образованной гипоталамусом, гипофизом и щитовидной железой, и нормализации уровня содержания тироксина в крови. С этой целью рекомендуется применять левотироксин (синтетический тироксин), который позволяет достичь эутиреозного статуса без подавления упомянутой выше эндокринной оси. Смысл такого лечения заключается в нормализации активности в крови тиреотропного гормона и тироксина. Важно, чтобы концентрация тироксина была близка к своему верхнему допустимому уровню, что позволяет избежать значительного снижения концентрации гормона в периоды между приемом препарата.

Рекомендации автора

- При субклиническом гипотиреозе левотироксин применяют в более низких дозах, чем при клинически выраженной эндокринопатии.
- Стареющим собакам дозировку препарата снижают.
- При наличии у пациентов сердечной недостаточности или заболеваний почек левотироксин применяют в низких дозах, чтобы не создавать перегрузку пораженных органов.
- Щенным сукам и подготавливаемым к вязке собакам обоих полов препараты применяют в более высоких (на 25–50%) дозах для обеспечения нормальной овуля-

ции и сперматогенеза, а также предотвращения гибели/реабсорбции эмбрионов и плодов.

- Собакам с онкологическими заболеваниями и хроническими инфекциями, при которых в период лечения показан период метаболического покоя, рекомендуют снижать дозу левотироксина.

При клинически выраженном гипотиреозе обычно применяют левотироксин в дозе 11–22 мкг/кг массы тела: курс лечения начинают с низкой дозы, а затем ее постепенно увеличивают до рекомендуемой. При субклиническом гипотиреозе синтетический тироксин целесообразно применять в более низкой дозе — 3–10 мкг/кг массы тела. Некоторые специалисты советуют применять левотироксин на начальной стадии лечения каждые 12 часов, а затем переходить на его однократное применение в течение суток (16, 20). Однако в связи с тем, что период полураспада тироксина составляет 24 часа и что ткани деионируют часть гормона в соответствии со своими потребностями, с самого начала курса лечения левотироксин можно давать собакам 1 раз в день (20).

Лечение врожденного гипотиреоза следует начинать как можно раньше, чтобы предотвратить возникновение необратимых изменений в центральной нервной системе. Рекомендуется безотлагательно прибегать к лечению собак, в отношении которых возникло подозрение в наличии врожденного гипотиреоза, но не представляется возможным или откладывается по каким-то причинам проведение диагностических исследований. Щенкам с врожденным и ювениальным гипотиреозом левотироксин

назначают в дозе 5–20 мкг/кг массы тела. Эффективность лечения следует оценивать с интервалом в два месяца. С этой целью у пациентов берут пробы крови через 3–4 часа после приема препарата. В зависимости от результатов анализов корректируют дозировку гормонального препарата: если лечение признано эффективным, то дозу левотироксина постепенно (с шагом в 25–50%) снижают до тех пор, пока не будет достигнут стабильный желаемый уровень концентрации тироксина в крови. В последующий период проводят повторные анализы крови каждые 6–12 месяцев (20). Помимо анализов крови врач может прибегнуть к ультразвуковому сканированию щитовидной железы для подтверждения того, что объем органа в процессе лечения стал нормализоваться (УЗИ проводят в тех случаях, когда известно, насколько была увеличена щитовидная железа до лечения).

Закключение

Хотя гипотиреоз является наиболее распространенным гормональным заболеванием собак, диагностировать его бывает сложно. Это обусловлено особенностями данной эндокринопатии, возможностью ее протекания в субклинической форме, вариативностью сопутствующих биохимических и гормональных изменений. Упрощение подхода к диагностике гипотиреоза может ввести ветеринарного врача в заблуждение. Чтобы этого не произошло, следует всегда помнить о том, что гипотиреоз — болезнь не только стареющих собак, и что он может протекать в разных формах. ☺

ЛИТЕРАТУРА

1. Feldman EC, Nelson RW. *The thyroid gland. Canine and feline endocrinology and reproduction*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996; 67-185.
2. Morreale de Escobar G, de Vijlder J, Butz S, et al. The thyroid and brain, *European Thyroid Symposium*. NY: Schattauer, 2002; 33-233.
3. Wang R, Nelson JC, Weiss RM, et al. Accuracy of free thyroxine measurements across natural ranges of thyroxine binding to serum proteins. *Thyroid* 2000; 10: 31-9
4. Duncan Basset JH, Harvey CB, Williams GR. Mechanism of thyroid hormone receptor-specific nuclear and extra nuclear actions. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 213: 1-11.
5. Snyder PJ. The pituitary in hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins A, Wolter Kluwer Company, 2000; 811-814.
6. Kooistra HS, Dias-Espineira M, Mol JA, et al. Secretion pattern of thyroid-stimulating hormone in dogs during euthyroidism and hypothyroidism. *Domest Anim Endocrinol* 2000; 18:19-29.
7. Castillo V, Rodríguez MS, Lalia J. Estimulación con TRH y evaluación de la respuesta de la TSH en perros. Su importancia en el diagnóstico de la enfermedad tiroidea subclínica (hipotiroidismo subclínico y tiroiditis autoinmune eutiroides). *Revista Científica* 2001; 11: 35-40.
8. Gebhard R, Stone B, Andreini J, et al. Thyroid hormone differentially augments biliary sterol secretion in the rat. I. The isolated perfused liver model. *J Lipid Res* 1992; 33:1459-1466.
9. Nunez J, Celi S, Ng L, et al. Multigenic control of thyroid hormone functions in the nervous system. *Mol Cell Endocrinol* 2008; 287:1-12.
10. Rudas P, Rónai ZS, Bartha T. Thyroid hormone metabolism in the brain of domestic animals. *Domest Anim Endocrinol* 2005; 29: 88-96.
11. Beaver BV, Haug LI. Canine behaviors associated with hypothyroidism. *J Am Anim Hosp Assoc* 2003; 39: 431-437.
12. Glinor D. Potential consequences of maternal hypothyroidism on the offspring: evidence and implications. *Horm Res* 2001; 55: 109-114.
13. Rezzonico J, Guntsche Z, Bossa N. Determinación ecográfica de volumen tiroideo normal en niños y adolescentes en Mendoza-Argentina. *Revista Argentina Endocrinología Metabolismo* 1994; 31: 72-78.
14. Xenoulis PG, Steiner JM. Lipid metabolism and hyperlipidemia in dogs. *Vet J* 2010; 183: 12-21.
15. Sparkes AH, Gruffydd-Jones TJ, Wotton PR et al. Assessment of dose and time responses to TRH and thyrotropin in healthy dogs. *J Small Anim Pract* 1995; 36: 245-251.
16. Dixon RM, Mooney CT. Evaluation of serum free thyroxine and thyrotropin concentrations in the diagnosis of canine hypothyroidism. *J Small Anim Pract* 1999; 40: 72-78.
17. Ramírez Benavides GF, Osorio JH. Niveles séricos de tetrayodotironina libre (T4L), mediante el método de electroquimioluminiscencia en caninos. *Revista Científica* 2009; 19: 238-241.
18. Castillo V, Rodríguez MS, Lalia J, et al. Parámetros bioquímicos-endócrinos de utilidad en la etapa de crecimiento del ovejero alemán, doberman y gran danés. *Archivos Medicina Veterinaria* 1997; 29: 105-111.
19. Skopek E, Martina Patzl M, Nachreiner R. Detection of autoantibodies against thyroid peroxidase in serum samples of hypothyroid dogs. *Am J Vet Res* 2006; 7: 809-814.
20. Dixon RM, Reid SW, Mooney CT. Treatment and therapeutic monitoring of canine hypothyroidism. *J Small Anim Pract* 2002; 43: 334-344.

Сахарный диабет кошек



**Клаудия Ройш,
DVM, Dipl. ECVIM-CA**

*Клиника внутренних болезней
мелких животных, Цюрихский
университет (Швейцария), фа-
культет Vetsuisse*

Окончив Гиссенский университет имени Юстуса Либиха, доктор Ройш несколько лет проработала в частных клиниках, специализирующихся на лечении мелких животных, после чего в Мюнхенском университете получила дополнительную специализацию в области нефропатий собак и кошек, связанных с сахарным диабетом. С 1993 года является профессором кафедры внутренних болезней мелких животных Мюнхенского университета. С 1996 года возглавляет кафедру и отделение внутренних болезней мелких животных Цюрихского университета. Обладательница диплома ECVIM-CA (1997); в период с 2003 по 2006 годы была президентом этой Коллегии. Входит в число основателей Европейского общества ветеринарных эндокринологов (ESVE), в период с 2001 по 2003 годы являлась его президентом.

Введение

Сахарный диабет широко распространен среди кошек. Рост заболеваемости данной эндокринопатией, по всей видимости, обусловлен более частым воздействием на кошек предрасполагающих факторов, в том числе ожирения, снижения физической активности, и ростом относительного количества стареющих кошек вследствие увеличения продолжительности жизни мелких домаш-

них животных. Точные данные об инцидентности сахарного диабета кошек получить сложно, и здесь остается много «белых пятен». Однако, по результатам последнего массового обследования кошек в Великобритании, она составляет 0,43% (1).

Типы сахарного диабета

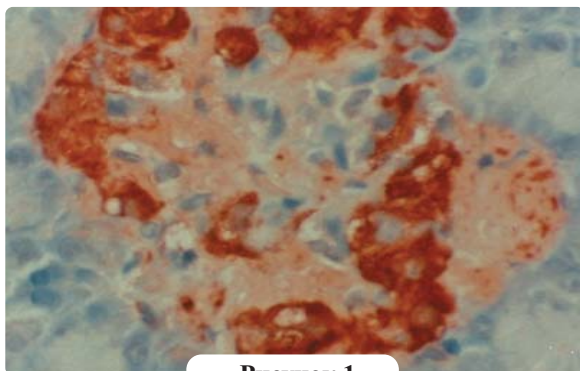
Традиционно сахарный диабет кошек классифицируют в соответствии с критериями, принятыми в медицине. Хотя может оказаться так, что не все патогенетические механизмы этой эндокринопатии у кошек и человека идентичны, но такой подход позволяет идентифицировать и дифференцировать различные формы болезни.

У людей диабет подразделяют на типы: 1, 2 и другие специфические типы, в том числе гестационный (диабет беременных). Диабет типа 1 встречается у кошек редко. В настоящее время ветеринарные специалисты пришли к консенсусу относительно того, что в подавляющем большинстве случаев (приблизительно 80%) у кошек возникает диабет типа 2 — гетерогенное заболевание, развивающееся вследствие сочетания снижения эффективности действия инсулина (возникновения резистентности к его действию) с дисфункцией бета-клеток. Проявлению обоих типов нарушений способствуют условия внешней среды и генетические факторы. Последние пока недостаточно изучены у кошек, однако на их значение указывают многочисленные наблюдения. В частности, у кошек бурманской породы диабет регистрируют в несколько раз чаще, чем у остальных пород домашней кошки (1, 2). К числу других факторов риска относят увеличение общей продолжительности жизни мелких домашних животных, половую предрасположенность (коты болеют чаще кошек), стерилизацию, недостаточный уровень физической активности, применение глюкокортикоидных препаратов и прогестина, ожирение. Как для людей, так и для кошек наиболее важным фактором риска является ожирение — у страдающих им животных диабет возникает в 3,9 раза чаще, чем у кошек с нормальной массой тела. Важно отметить, что хотя ожирение способствует возникновению резистентности к инсулину, не у всех страдающих им кошек развивается диабет. Когда бета-клетки находятся в нормальном состоянии, они способны компенсировать негативное влияние ожирения и резистентности к инсулину посредством усиления секреции инсулина, благодаря чему поддерживается нормальный уровень переносимости глюкозы. Однако при дисфункции бета-клеток снижается переносимость глюкозы, что в конечном итоге ведет к развитию диабета типа 2. До сих пор неизвестно, какие факторы ответственны за снижение секреции инсулина и прогрессирование диабета; к их числу, предположительно, относятся отложение амилоида, глютокотоксичность и липотоксичность.

• Амилоид образуется из амилина (амилоидного полипептида) — гормона, который секретируют бета-клетки под-

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

- ➔ В большинстве случаев у кошек сахарный диабет протекает сходно с диабетом типа 2 у человека.
- ➔ Сахарный диабет диагностируют у кошек на основании анализа симптоматики болезни и выявления персистентных гипергликемии/глюкозурии. После постановки диагноза в первую очередь определяют тяжесть болезни и пытаются выявить у пациента наличие сопутствующих патологических процессов и наличие других факторов, способствующих возникновению данной эндокринопатии.
- ➔ Начинать лечить животных с сахарным диабетом необходимо сразу же после постановки диагноза. Лечение основано на инъекциях инсулина и кормлению специальным рационом.
- ➔ Клиническое состояние большинства кошек с сахарным диабетом можно стабилизировать в течение первых 3 месяцев после начала лечения. Если клинические признаки болезни не исчезают несмотря на проводимое лечение, то рекомендуется приступить к поэтапному решению данной проблемы.

**Рисунок 1**

Островок поджелудочной железы кошки, больной сахарным диабетом; обратите внимание на умеренные и обильные отложения амилоида, окрашенные в розовый цвет

желудочной железы совместно с инсулином. Кошка относится к числу тех видов млекопитающих, у которых амилин проявляет тенденцию формировать гофрированные структуры, которые аккумулируются в островках поджелудочной железы и ведут к гибели бета-клеток (**Рисунок 1**).

- Снижение секреции инсулина при гипергликемии объясняется токсичностью глюкозы; это подтверждено наблюдениями за здоровыми кошками, у которых происходило снижение секреции инсулина после 3–5-дневного поддержания кровяного давления на высоком уровне (3). Первоначально угнетение секреции инсулина носит обратимый характер, но с течением времени повреждения бета-клеток становятся необратимыми.
- Липотоксичность — аналогичный предыдущему гипотетический феномен токсической ингибиции синтеза инсулина при высокой концентрации в крови жирных кислот. Однако пока не получено убедительных подтверждений тому, что жирные кислоты способны повреждать бета-клетки в той же степени, как гипергликемия.

Эти гипотезы важны, поскольку позволяют понять, почему своевременно начатое лечение сахарного диабета может сделать обратимым негативное влияние токсичности глюкозы и повысить вероятность наступления ремиссии.

Другие специфические типы диабета (раньше их обозначали термином «вторичный диабет») проявляются у кошек приблизительно в 20% случаев и включают диабет, развивающийся при панкреатите, опухолях поджелудочной железы, гиперкортицизме, гиперсоматотропизме (акромегалии) и после приема диабетогенных лекарственных препаратов (прогестин, глюкокортикоидов). На фоне беременности диабет возникает у кошек довольно редко.

❖ Предрасположенность и клинические проявления

Диабет обычно поражает кошек среднего возраста и стареющих животных. Сильно выражена половая предрасположенность к данной эндокринопатии — приблизительно в 70% случаев болезнь диагностируют у котов. В среднем у 60% кошек заболевание развивается на фоне избыточной, у 35% — нормальной и у 5% — пониженной массы тела (**Рисунок 2**) (4).

**Рисунок 2**

Кошка, страдающая ожирением и сахарным диабетом.

У большинства заболевших кошек диабет проявляется классическим комплексом клинических нарушений, включающим полиурию, полидипсию, полифагию и снижение массы тела. При диабете почти у 10% кошек отмечают клинические признаки диабетической невропатии: слабость тазовых конечностей, снижение способности прыгать и так называемое «стопохождение» (**Рисунок 3**). Изредка может проявляться слабость передних конечностей. Часто возникают вялость, сонливость, сухость и всклокоченность шерстного покрова. При клиническом обследовании в ряде случаев выявляют увеличение печени. При наличии сопутствующих болезней у кошек могут проявляться дополнительные клинические нарушения. При осложненном диабете (диабетическом кетоацидозе, гиперосмотическом некетозном синдроме) у кошек отмечают сонливость, анорексию, снижение потребления воды и рвоту.

❖ Постановка диагноза и прогноз

Диабет диагностируют на основании характера симптоматики, наличия у кошек персистентных гипергликемии и глюкозурии. Большинство владельцев не обращаются за помощью к ветеринарным врачам до тех пор, пока у их питомцев концентрация глюкозы в крови не превышает уровень, при котором почки справляются с ее реабсорбцией (он составляет около 15 ммоль/л, что эквивалентно 270 мг/дл). Как только это произойдет, у кошек начинают проявляться симптомы диабета. На основании выявления одной только глюкозурии еще нельзя диагностировать сахарный диабет, поскольку повышение концентрации глюкозы в крови может быть обусловлено заболеваниями почек, приемом ряда лекарственных препаратов и стрессом. Вызванную стрессом гипергликемию бывает трудно отличить от диабетической гипергликемии. Повышение концентрации глюкозы в крови при стрессе обычно носит легкий или умеренный по тяжести характер, хотя в подобных случаях данный показатель может превосходить 15 ммоль/л (270 мг/дл). В такой ситуации, как правило, возникает глюкозурия. Вызванную стрессом гипергликемию можно диагностировать при повторном анализе крови на основании нормализации концентрации глюкозы. Однако некоторые кошки испытывают стресс в течение всего периода госпитализации, поэтому у них сохраняется повышенный уровень глюкозы в крови.

Альтернативный способ диагностики диабета основан на определении концентрации фруктозамина в сыворотке крови. Концентрация фруктозамина отражает средний уровень содержания глюкозы в крови в предшествующие анализу 1–2 недели. В разных лабораториях за референтный физиологически нормальный уровень принимают слегка различающиеся величины, но в целом они находятся в пределах 200–360 мкмоль/л. В подавляющем большинстве случаев при первичной диагностике диабета концентрация фруктозамина в сыворотке крови кошек превышает 400 мкмоль/л, а в ряде случаев она выше 1500 мкмоль/л.

Поскольку данный показатель не подвержен заметному влиянию кратковременного повышения концентрации глюкозы в крови, то он обычно остается в пределах физиологической нормы у кошек с гипергликемией, вызванной стрессом (5). Между тем, концентрация фруктозамина в сыворотке крови может оставаться нормальной у кошек, находящихся на ранней стадии диабета и у кошек с сопутствующими гипертиреозом и/или гипопротеинемией. Такие осложнения могут усиливать резистентность тканей организма животных к инсулину, делая лечение менее эффективным. Поэтому всегда необходимо дополнительно проводить общий анализ крови, биохимическое исследование сыворотки крови, общий и бактериологический анализы мочи.

К числу гематологических и биохимических нарушений, которые потенциально могут возникать при сахарном диабете, относятся легкая анемия, изменения лейкоцитарной формулы, характерные для стресса, гиперхолестеринемия и повышение активности щелочной фосфатазы и/или аланин трансферазы. У подавляющего большинства заболевших диабетом кошек специфическая плотность мочи превышает 1,020, в ней могут присутствовать кетоновые тела (даже при неосложненном течении болезни). Протеинурию отмечают приблизительно в 50% случаев, она обычно легкая или умеренная по тяжести: соотношение концентрации белка и креатинина ниже 2:1. В некоторых случаях при диабете возникают бактериальные инфекции мочевого тракта, поэтому всегда следует проводить бактериологический анализ мочи. Кроме того, в зависимости от результатов основных исследований может возникнуть необходимость в применении дополнительных методов диагностики (например, рентгенографии, эхокардиографии и абдоминального ультразвукового сканирования). Панкреатит часто ассоциируется с диабетом, но причины и последствия этого пока остаются неясными. Диагностика смешанного течения панкреатита и диабета представляет сложную задачу, поскольку клинические признаки заболевания носят неспецифический характер и бывают слабо выраженными, а изменения концентрации амилазы и липазы в сыворотке крови имеют небольшую диагностическую ценность (6).

Измерение концентрации в крови инсулина не облегчает диагностику диабета — по данному показателю не удастся дифференцировать типы диабета и оценить степень утраты бета-клетками способности выполнять свои функции, а, следовательно, невозможно определить вероятность наступления ремиссии. В случаях, когда у пациента предполагается наличие гиперадrenокортицизма или гиперсоматотропизма, проведение специфических

диагностических процедур откладывают до тех пор, пока клиническое состояние животного не стабилизируется в такой степени, чтобы можно было начать проведение инсулинотерапии.

Лечение

Цель лечения диабета состоит в устранении его симптомов и предотвращении возникновения осложнений (например, гипогликемии и кетоацидоза), что обеспечивает больному животному более или менее хороший уровень жизни. У кошек, в отличие от собак, вероятность наступления при диабете ремиссии в процессе лечения достаточно высока. Это происходит в результате нормализации концентрации глюкозы и фруктозамина в крови, что сопровождается исчезновением клинических проявлений болезни и глюкозурии. Ремиссию отмечают приблизительно у 50% кошек в первые три месяца инсулинотерапии. После наступления ремиссии часто отпадает необходимость в дальнейшем продолжении лечения диабета. Надежный контроль гликемии предотвращает проявления глюкозой токсичности, поэтому надо стремиться начинать лечение животных в максимально короткий срок после постановки диагноза, что повышает вероятность наступления ремиссии диабета. Клинические признаки данной эндокринопатии не проявляются, если удается в течение суток поддерживать концентрацию глюкозы в крови на уровне 5–15 ммоль/л (90–270 мг/дл). Нередко владельцы считают такой курс лечения кошек слишком сложным для самостоятельного проведения. Ветеринарному врачу важно предоставить им подробную информацию по всем техническим аспектам терапии диабета и выразить готовность всегда оказывать поддержку при возникновении такой необходимости. Лечение диабета следует проводить по точной и понятной владельцам схеме (Таблица 1), изложенной в письменном виде.

Предназначенные для перорального применения средства снижения содержания глюкозы в крови

Поскольку в 80% случаев у кошек развивается диабет типа 2, то, теоретически, при лечении данной эндокринопатии можно пользоваться средствами, снижающими содержание глюкозы в крови. В настоящее время доступны 7 различных классов гипогликемических препаратов, предна-



Рисунок 3

«Стопохождение» кошки, вызванное диабетической нейропатией

©Clinic of small animal internal medicine, Zurich

Таблица 1

Схема оказания помощи кошкам с сахарным диабетом, применяемая в Клинике внутренних болезней мелких животных Цюрихского университета

При первичном обследовании животного

- Диагностика сахарного диабета (выявление гипергликемии, глюкозурии, повышенной концентрации фруктозамина в крови)
- Осуществление рутинных диагностических лабораторных исследований (общий и биохимический анализы крови, общий и бактериологический анализы мочи)
- Проведение рентгенографического исследования, ультразвукового сканирования органов брюшной полости, теста на иммунореактивность липазы поджелудочной железы (проводят кошкам при наличии показаний)
- Прекращение дачи животному препаратов, способных вызывать диабет
- Начало применения препаратов инсулина средней продолжительности или длительного действия (в дозе 1–2 ЕД/кошку 2 раза в день в зависимости от массы тела, тяжести симптоматики болезни и уровня гипергликемии)
- Начало лечения других заболеваний, диагностированных у кошки (например, инфекций мочевыводящих путей, стоматита)
- Назначение диетотерапии; рацион больных кошек должен содержать много белка, мало углеводов (при условии, что сахарный диабет не осложнен заболеваниями другой этиологии, при которых такой тип кормления противопоказан). Суточный уровень потребления энергии должен составлять 45–60 ккал/кг массы тела/день, если стоит задача еженедельно снижать массу тела животного на 1–2%
- Проведение инструктажа владельца больного животного (на это следует отвести не менее часа) и предоставление ему точных и понятных рекомендаций в письменном виде

Повторное обследование пациента, проводимое через 1 неделю после постановки диагноза

- Владелец самостоятельно (в домашних условиях) вводит кошке инсулин и организует диетотерапию, затем привозит питомца в ветеринарную клинику для повторного обследования через 1 неделю после постановки диагноза или в ближайший к этому времени срок
- Ветеринарный врач анализирует предоставленные владельцем данные анамнеза, проводит клиническое обследование пациента, определяет его массу тела
- В этот же день у кошки дважды с интервалом в 1–2 часа определяют концентрацию фруктозамина в сыворотке крови
- При необходимости корректируют дозу вводимого животному инсулина: она должна быть в пределах 0,5–1,0 ЕД/инъекцию. При длительной передозировке инсулина в результате гипогликемии возникает феномен Сомоджи — в таком случае вводимую животному дозу инсулина снижают на 50%

Повторное обследование, проводимое через 3 недели после постановки диагноза

- Повторяют все, что делалось при предыдущем обследовании кошки
- Организация самостоятельного контроля владельцем гипергликемии у кошки в домашних условиях: обучение его необходимым для такого мониторинга манипуляциям и дача соответствующих инструкций (на это потребуется, по меньшей мере, 30 минут)
- Владелец должен проводить измерения концентрации глюкозы в крови 2 раза в неделю (до кормления животного) и ежемесячно сообщать о полученных результатах лечащему ветеринарному врачу

Повторное обследование кошки, проводимое через 6–8 недель после постановки диагноза

- Повторяют все, что делалось при предыдущих обследованиях кошки
- При хорошем клиническом состоянии кошки можно не определять концентрацию глюкозы в ее крови. В противном случае измерения проводят непосредственно перед введением инсулина: желательно, чтобы уровень глюкозурии был в пределах 10–15 ммоль/л (180–270 мг/дл), а концентрация фруктозамина в крови составляла 350–450 мкмоль/л
- Проверяют правильность выполнения владельцем всех манипуляций, обеспечивающих лечение и контроль клинического состояния животного, которые он осуществляет самостоятельно в домашних условиях. При появлении клинических проявлений заболеваний другой этиологии проводят соответствующие диагностические исследования

Повторное обследование, проводимое через 10–12 недель после постановки диагноза, а затем с интервалом в 4 месяца

- Повторяют все, что делалось при предыдущем обследовании кошки

Цели терапии

- Восстановление нормального клинического состояния кошки: устранение полиурии/полидипсии, приведение к норме массы тела животного
- Контроль концентрации глюкозы в крови: в идеале этот показатель ко времени введения инсулина должен быть в пределах от 15 ммоль/л (270 мг/дл) до 5 ммоль/л (90 мг/дл — минимальный допустимый уровень)
- Контроль концентрации фруктозамина в крови: в идеале она должна быть в пределах 350–450 мкмоль/л (для оценки обмена веществ у кошек концентрация фруктозамина в сыворотке крови не так важна, как уровень глюкозурии)

значенных для перорального применения. Однако из их числа были апробированы только производные сульфонилмочевины, причем они проявили не очень высокую эффективность при диабете кошек. Чаще всего кошкам применяют глипизид — этот дериват сульфонилмочевины стимулирует секрецию инсулина; поэтому он проявляет терапевтический эффект только тогда, когда в поджелудочной железе имеется достаточно большое количество нормально функционирующих бета-клеток. Глипизид можно применять больным диабетом кошкам только тогда, когда они находятся в хорошем клиническом состоянии (по крайней мере, у них не должно быть тяжелых сим-

птомов болезни и кетоза). Рекомендуемая начальная доза препарата (при его ежедневном двукратном применении) составляет 2,5 мг/кошку. Через 2 недели ее повышают до 5 мг/кошку, если отсутствуют побочные эффекты такого лечения, а концентрация глюкозы в крови животного все еще превышает нормальные физиологические показатели. Однако эффективность описанного курса лечения глипизидом составляет приблизительно 30%, а препарат может оказывать отрицательное влияние на состояние островков поджелудочной железы, т. к. может ускорять потерю ими продолжающих нормально функционировать бета-клеток. Поскольку лечение глипизидом не предоставляет существ-

венных преимуществ по сравнению с обычной инсулинотерапией, то к нему следует прибегать только тогда, когда у владельца нет возможности самостоятельно делать кошке инъекции инсулина.

Лечение инсулином

На регулярном применении инсулина и диетотерапии строится стратегия лечения диабета у кошек. При неосложненном сахарном диабете кошек в первую очередь прибегают к препаратам инсулина средней продолжительности действия. Не все препараты этого типа доступны в одинаковой мере, но для применения кошкам во многих странах лицензирован свиной инсулин ленте. Имейте в виду, что у некоторых кошек длительность проявления им активности не достигает 12 часов. Однако, справедливости ради, надо отметить, что проблема слишком короткого срока действия инсулинов на кошек присуща не только препаратам ленте, но целому ряду других инсулинов. Еще одной проблемой, возникающей в ряде случаев при инсулинотерапии, является неравномерная абсорбция препарата, что ведет к колебаниям концентрации глюкозы в крови. У больных диабетом людей иногда возникает такая же проблема, что является одним из основных стимулов разработки новых препаратов инсулина. В настоящее время наиболее часто с этой целью применяют инсулин гларгин. Этот препарат пользуется довольно большой популярностью среди владельцев больных диабетом кошек. Длительность его действия дольше, чем инсулинов типа ленте, но обычно она не превышает 24 часов. Поэтому более надежный контроль гликемии достигается посредством его ежедневного двукратного, а не однократного применения кошкам. Инсулин гларгин может составить достойную альтернативу инсулину ленте, длительность действия которого недостаточно продолжительна для обеспечения надежного контроля обмена глюкозы в организме кошек. Существует мнение, что при лечении инсулином гларгином у больных диабетом кошек ремиссия наступает чаще, чем при терапии другими типами инсулина (7). Однако публикаций, подтверждающих такую точку зрения, слишком мало, чтобы можно было сделать окончательный вывод по данному вопросу.

Автор настоящей статьи предпочитает начинать лечить кошек от диабета инсулинами ленте или гларгин, хотя для этого пригоден также протамин-цинк-инсулин (8), но во многих странах его трудно достать. Независимо от выбора препарата инсулина, его следует вводить 2 раза в день в дозах, соответствующих массе тела животного: если вес кошки меньше 4 кг, то доза препарата должна составлять 1 ЕД/кошку, а если ее масса тела превышает 4 кг, то обычно упомянутую дозировку увеличивают в 1,5–2,0 раза. Если концентрация глюкозы в крови кошки ниже 20 ммоль/л (360 мг/дл), то инсулин на начальной стадии лечения вводят независимо от массы тела в дозе, не превышающей 1 ЕД 2 раза в день.

После первичной постановки диагноза кошку можно госпитализировать на 1–2 дня, чтобы провести ее более полное обследование. В этот период времени проводят измерение концентрации глюкозы в крови 3–4 раза в день. Если регистрируют гипогликемию (< 5 ммоль/л, что эквивалентно 90 мг/дл), то дозировку инсулина уменьшают.

Если уровень гликемии, напротив, остается высоким несмотря на проводимое лечение, то не следует сразу же повышать дозировку инсулина, поскольку результаты инсулинотерапии могут проявляться с отсрочкой в несколько дней (феномен «равновесного состояния»).

Одним из наиболее важных моментов подготовки владельца к уходу за больной диабетом кошкой является объяснение ему ветеринарным врачом всех технических аспектов назначаемого лечения. Владелец должен знать, как правильно перемешивать содержимое флаконов с инсулином (надо осторожно вращать флакон между ладонями, избегая встряхивания; когда лечение проводят гларгином, то надо знать, что этот препарат представляет собой прозрачный раствор, не нуждающийся в перемешивании перед применением). Он должен научиться набирать препарат в шприц без пузырьков, а также вводить его подкожно в области левой половины грудной клетки. Ветеринарный врач обязан проинформировать владельца о потенциально возможных осложнениях, иногда возникающих при проведении инсулинотерапии (в том числе возникновении у животного болевой реакции, кровотечения, случайного введения препарата не под кожу, а в шерсть), научить его справляться такими проблемами, объяснить, когда и при каких обстоятельствах следует обращаться за дополнительными консультациями в ветеринарную клинику (такая необходимость может возникать при появлении у кошки признаков гипогликемии, рецидивов полиурии/полидипсии, симптомов диабетического кетоацидоза). Владелец должен рекомендовать не нагревать и не замораживать инсулин, а хранить его в камере холодильника (хотя препараты инсулина не инактивируются даже при комнатной температуре). Личный опыт автора настоящей публикации свидетельствует о том, что при правильном применении инсулин в открытом флаконе остается пригодным на протяжении нескольких месяцев — его меняют на новый только тогда, когда полностью будет использован находящийся в нем инсулин или у животного появятся признаки повышения концентрации глюкозы в крови. Владелец должен понимать различия между препаратами инсулина U-40 и U-100/мл, а также знать каким шприцем следует их вводить питомцу. Применять шприцы, не предназначенные для инсулинотерапии, нельзя, так как ими трудно дозировать вводимый кошкам препарат.

Диетотерапия

Кошка является облигатным плотоядным животным, что отличает ее от собаки, которую следует считать всеядной. Естественной пищей диких кошек являются мыши и птицы, в которых содержится менее 10% углеводов (в пересчете на сухое вещество). Состав большинства готовых кормов для этого вида животных отличается — в них содержится значительно больше углеводов. В ряде исследований было установлено, что применение рационов с низким содержанием углеводов и большим количеством белков обеспечивает более надежный контроль клинического состояния больных диабетом кошек и повышает вероятность ремиссии (9, 10). Эти наблюдения в полной мере соответствуют рекомендациям руководства Американской Ветеринарной Ассоциации (ААНА) по лечению сахарного диабета (11). В нем говорится о том, что рацион

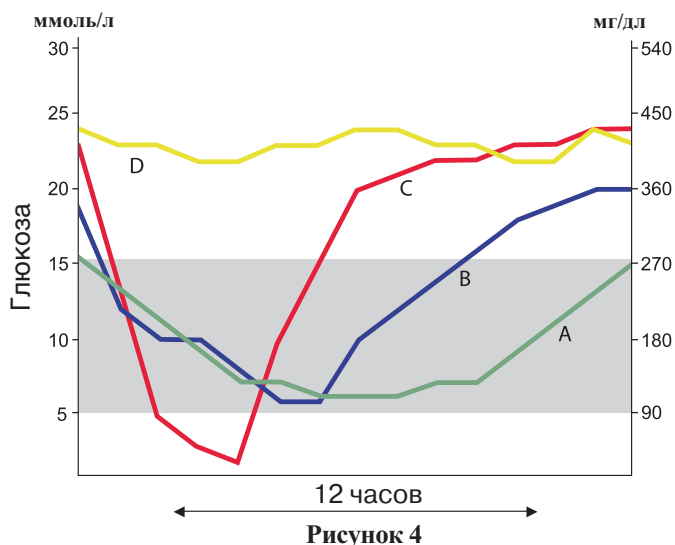


Рисунок 4

Пример графика изменения в течение 12-часового периода концентрации глюкозы в крови кошки на фоне лечения инсулином средней продолжительности действия (препарат вводили 2 раза в день). Серая зона: Желаемый уровень снижения концентрации глюкозы. А: Идеальная кривая изменения концентрации глюкозы в крови. В: Кратковременный эффект инсулина. С: Феномен Сомоджи, сопровождающийся нарушением регулирования метаболизма глюкозы и слишком сильного снижения ее концентрации в крови. D: Плохой ответ на инсулинотерапию, обусловленный техническими проблемами, феноменом Сомоджи, резистентностью к инсулину или его плохой абсорбцией

больных сахарным диабетом кошек должен содержать много белка (свыше 45% в пересчете на метаболизируемую энергию) и минимальное количество углеводов. Предпочтительнее давать больным диабетом животным консервы, а не сухой корм, что обеспечивает снижение потребления кошками углеводов и энергии, облегчает контроль количества съедаемого корма и способствует большему потреблению воды (11). Поскольку индуцированная ожирением резистентность к инсулину почти всегда носит обратимый характер, а легкое или умеренное снижение массы тела улучшает контроль метаболизма глюкозы в организме, то владельцам, у питомцев которых есть признаки ожирения, всегда надо рекомендовать проведение программы по снижению массы тела (приблизительно на 1% в неделю). Ветеринарный врач всегда должен иметь точную информацию о калорийности (г/1000 ккал) рациона пациента, поскольку не все консервы содержат мало углеводов и не во все сухие корма включают углеводы в большом количестве. Более того, некоторые корма с высоким содержанием белка и низкой концентрацией углеводов имеют слишком высокую калорийность, что не позволяет осуществлять программу по снижению массы тела больным диабетом кошкам. В недавнем проведенном исследовании (12) было сделано наблюдение относительно того, что низкий уровень физической активности и отсутствие у кошек доступа к прогулкам за пределами дома являются дополнительными факторами, повышающими риск развития диабета у этого вида животных. Несовпадение времени кормления и введения инсулина, как оказалось, не носит критического характера: надежность контроля метаболизма глюкозы у кошек, бала такой же, как у животных, которых кормили через 45 минут после введения инсулина (13).

Целесообразно корректировать рацион больных диабетом кошек в процессе их длительного лечения инсулином. Особенно важно это делать в первые месяцы лечения, поскольку в этот период наиболее высок риск рецидива сахарного диабета. Если пренебрегать внесением изменений в кормление больных диабетом животных, то могут возникать эпизоды значительного повышения уровня гипогликемии. У большинства кошек период ремиссии начинается в первые три месяца после начала лечения, однако он может происходить и в значительно более отдаленный период — через год и позднее.

Долгосрочный контроль состояния больных диабетом кошек

В первый период времени после начала инсулинотерапии необходимо часто проводить повторные обследования больных диабетом кошек (Таблица 1). В период посещения клиники ветеринарный врач получает от владельца информацию, характеризующую особенности клинического проявления болезни, а также изменения массы тела животного и концентрации глюкозы и фруктозамина в крови. Концентрация фруктозамина в крови повышается при плохом контроле гипергликемии и снижается, когда такой контроль удается наладить. Поскольку даже при хорошем контроле гипергликемии у больных сахарным диабетом кошек она все-таки сохраняется на низком или среднем уровнях, то и содержание фруктозамина в сыворотке крови обычно полностью не нормализуется при проведении инсулинотерапии. И наоборот, нормальный уровень содержания фруктозамина в крови (особенно если он ниже среднего допустимого уровня) нередко начинает возрастать при длительно сохраняющейся гипергликемии (такое может произойти, например, в период ремиссии диабета). Стабилизация содержания фруктозамина в сыворотке крови на уровне 350–450 мкмоль/л служит, как правило, подтверждением того, что удалось обеспечить хороший контроль гипергликемии у больной диабетом кошки. Если концентрация фруктозамина составляет 450–550 мкмоль/л, то контроль гипергликемии считают удовлетворительным, а более высокая концентрация фруктозамина (свыше 550–600 мкмоль/л) свидетельствует об отсутствии эффективного контроля гипергликемии. Однократного определения концентрации глюкозы в крови обычно бывает недостаточно для оценки надежности контроля метаболизма этого углевода. Поэтому рекомендуется определять данный показатель с двухчасовым интервалом на протяжении 12 часов, используя полученные данные для построения графика, отражающего динамику изменения уровня гипергликемии в указанный период времени. Независимо от того, где проводят лечение инсулином и диетотерапию больной сахарным диабетом кошки (в ветеринарной клинике или домашних условиях), необходимо определить такую динамику в кратчайшие сроки после постановки диагноза или возникновения рецидива болезни. Наиболее важные параметры, характеризующие метаболизм глюкозы в организме больной сахарным диабетом кошки, — нижний уровень концентрации глюкозы в крови и длительность его сохранения (Рисунок 4).

- Нижний уровень содержания глюкозы в крови кошек в идеале должен составлять 5–8 ммоль/л (90/144 мг/дл).

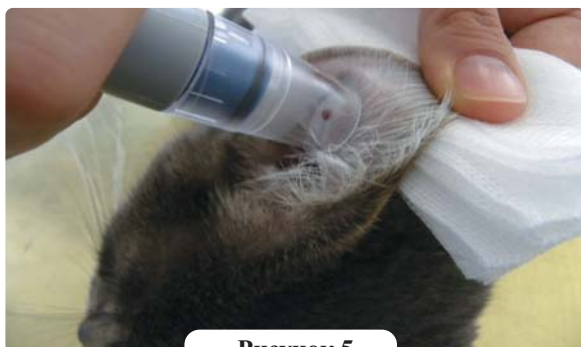


Рисунок 5

Взятие капиллярной крови из уха кошки с помощью медицинского полуавтоматического ланцета



Рисунок 6

Измерение концентрации глюкозы в крови медицинским портативным глюкометром, разрешенным к применению кошкам

Более низкие значения данного показателя отмечают при передозировке инсулина, чрезмерном проявлении им своей активности, пренебрежении необходимостью кормления кошки после введения инсулина, а также на фоне проявления животным слишком большой физической активности. Если нижний уровень глюкозы в крови составляет более 9 ммоль/л, то следует предполагать, что это произошло из-за введения инсулина в слишком низкой дозе, стресса, возникновения феномена Сомоджи и технических проблем. Если животному вводят инсулин в высокой дозе, то наиболее вероятно, что низкая эффективность лечения обусловлена резистентностью к нему. Крайне важно определить причину резкого снижения концентрации глюкозы в крови, так как от этого зависит выбор эффективного способа нормализации данного показателя.

- Под длительностью действия инсулина подразумевают срок, проходящий с момента введения препарата кошке, у которой содержание в крови инсулина достигло нижнего уровня, до того, как оно повысится до уровня выше 12–15 ммоль/л (216–270 мг/дл). Если длительность действия инсулина меньше 8–10 часов, то у животных обычно начинают проявляться клинические признаки сахарного диабета; если она превышает 14 часов, то это указывает на высокую вероятность развития гипогликемии или феномена Сомоджи. Длительность действия инсулина можно попробовать оптимизировать корректировкой кормления больной кошки, но если это не дает ожидаемого результата, то следует сменить препарат инсулина на другой с большей длительностью действия.

Гипергликемия, вызванная испытанным кошкой стрессом, может затруднить интерпретацию динамики изменения концентрации глюкозы в крови. С такими трудностями владельцы, проводящие в домашних условиях изучение динамики изменения содержания глюкозы в крови кошек, могут справиться самостоятельно (Рисунки 5 и 6). Для этого они должны провести подобный мониторинг приблизительно через 3 недели после начала инсулинотерапии, определяя 2 раза в неделю содержание глюкозы в крови кошек в промежутках между кормлениями (при этом у них появляется опыт не только брать пробы крови для анализа, но и выявлять повышение в них концентрации глюкозы). На основании полученных данных они ежемесячно строят график, характеризующий динамику изменения содержания глюкозы в крови питомцев. Многие владельцы могут и выражают готовность осу-

ществлять такой мониторинг на протяжении длительного периода времени. Недавно при очередном опросе нам сообщили практически все владельцы больных сахарным диабетом кошек о том, что подобная практика повысила их осведомленность о болезни питомцев и дала практические навыки оказывать им помощь (14). Имейте в виду, что при мониторинге гипергликемии, осуществляемом самими владельцами, возможны искажения составляемого ими графика, который характеризует динамику изменений содержания глюкозы в крови, что может стать причиной неправильного представления о течении болезни и состоянии животного. В таких случаях следует принимать решение о внесении изменений в лечение только на основании анализа нескольких графиков (15, 16).

❖ Трудности регулирования течения диабета у кошек

Клиническое состояние больных сахарным диабетом кошек в большинстве случаев удается стабилизировать в течение трехмесячного курса лечения. Однако следует считать вполне нормальным, что в последующий период возникает необходимость в корректировке проводимого лечения, что бывает обусловлено уменьшением в поджелудочной железе количества нормально функционирующих бета-клеток или чувствительности к инсулину тканей организма вследствие сопутствующих диабету заболеваний. Если клинические признаки сахарного диабета сохраняются несмотря на проводимое лечение, рекомендуется поэтапно определить причины этого:

1. Убедиться в том, что ранее проведенные обследование и лечение пациента полностью соответствуют принятому регламенту диагностики и терапии сахарного диабета кошек. Увеличивать дозировку инсулина ленте каждые 5–7 дней до тех пор, пока она не достигнет 1,0–1,5 ЕД/кг массы тела при ежедневном двукратном введении.
2. Проверить срок годности применяемого инсулина, а также правильно ли владелец перемешивает и разводит препарат перед применением, не замораживает или не нагревает ли его, какими пользуется шприцами для инъекций, как проводит последние, а также чем и как кормит питомца. Нередко ветеринарные врачи забывают провести контроль перечисленных в этом пункте деталей лечения больных диабетом животных, но владельцы часто допускают соответ-



©Clinic of small animal internal medicine, Zürich.

Рисунок 7

Кошка с сахарным диабетом и акромегалией. Типичный клинический признак акромегалии — чрезмерное развитие нижней челюсти (prognathia inferior)

ствующие технические ошибки, что препятствует налаживанию контроля гипергликемии.

3. Начертите график, отражающий динамику изменения концентрации глюкозы в крови, чтобы исключить наличие у пациента феномена Сомоджи или слишком короткого периода действия инсулина. Такой мониторинг лучше проводить в домашних условиях, чтобы избежать искажения результатов вследствие стресса, испытываемого кошками при посещении ветеринарных клиник.
4. Если причины низкой результативности лечения не удастся установить с помощью описанных выше приемов, то следует определить, не проявляется ли у животного резистентность к инсулину. В принципе и другие сопутствующие сахарному диабету патологические процессы (например, воспаление, инфекции и опухоли) могут вызывать повышенную устойчивость тканей к инсулину. Чаще всего это происходит при панкреатите, опухолях поджелудочной железы, гиперкортицизме, гиперсоматотропизме, инфекциях ротовой полости и

мочевыводящих путей, хронической почечной недостаточности и ожирении. Гиперкортицизм и гиперсоматотропизм (**Рисунок 7**) могут индуцировать очень сильное повышение резистентности к инсулину.

Клинические признаки сахарного диабета могут варьировать от легких до тяжелых, поэтому о наличии у кошек сопутствующих болезней часто ничего не говорят до тех пор, пока не сталкиваются с трудностями контроля гипергликемии.

❖ Заключение

Вслед за постановкой диагноза на сахарный диабет необходимо назначить кошке адекватное лечение. Уже при первичном клиническом обследовании больных диабетом животных не только оценивают тяжесть эндокринопатии (например, по интенсивности кетоацидоза), но также определяют наличие у пациента сопутствующих заболеваний и факторов, способствующих развитию диабета (в том числе ожирения, дачи животному провоцирующих развитие диабета препаратов). Сразу же после постановки диагноза необходимо начать лечение эндокринопатии, что в большинстве случаев позволяет стабилизировать клиническое состояние животных в течение 3-месячного курса инсулинотерапии. Однако следует учитывать, что ремиссия происходит приблизительно у 50% больных сахарным диабетом кошек. Необходимо периодически проводить повторную оценку состояния больных диабетом животных на основании результатов их клинического обследования, определения массы тела, построения графика, характеризующего динамику изменения содержания глюкозы в крови, а также определения концентрации в сыворотке крови фруктозамина. Если клинические признаки сахарного диабета продолжают проявляться у кошки несмотря на проводимое лечение, то рекомендуется поэтапно определить причины низкой эффективности инсулинотерапии. ❖

ЛИТЕРАТУРА

1. McCann TM, Simpson KE, Shaw DJ, *et al.* Feline diabetes mellitus in the UK: the prevalence within an insured cat population and a questionnaire-based putative risk factor analysis. *J Feline Med Surg* 2007; 9: 289-99.
2. Lederer R, Rand JS, Jonsson NN, *et al.* Frequency of feline diabetes mellitus and breed predisposition in domestic cats in Australia. *Vet J* 2009; 179: 254-8.
3. Zini E, Osto M, Franchini M, *et al.* Hyperglycaemia but not hyperlipidaemia causes beta cell dysfunction and beta cell loss in the domestic cat. *Diabetologia* 2009; 52: 336-46.
4. Reusch C. Feline Diabetes Mellitus. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 7th ed, Vol. 2. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier 2010; 1796-1816.
5. Reusch CE, Liehs MR, Hoyer M, *et al.* Fructosamine. A new parameter for diagnosis and metabolic control in diabetic dogs and cats. *J Vet Intern Med* 1993; 7: 177-82.
6. Forman MA, Marks SL, De Cock HE, *et al.* Evaluation of serum feline pancreatic lipase immunoreactivity and helical computed tomography versus conventional testing for the diagnosis of feline pancreatitis. *J Vet Intern Med* 2004; 18: 807-15.
7. Marshall RD, Rand JS, Morton JM. Treatment of newly diagnosed diabetic cats with glargine insulin improves glycaemic control and results in higher probability of remission than protamine zinc and lente insulins. *J Feline Med Surg* 2009; 11: 683-91.
8. Nelson RW, Henley K, Cole C. Field safety and efficacy of protamine zinc recombinant human insulin for treatment of diabetes mellitus in cats. *J Vet Intern Med* 2009; 23: 787-93.
9. Frank G, Anderson W, Pazak H, *et al.* Use of a high-protein diet in the management of feline diabetes mellitus. *Vet Ther* 2001; 2: 238-46.
10. Bennett N, Greco DS, Peterson ME, *et al.* Comparison of a low carbohydrate-low fiber diet and a moderate carbohydrate-high fiber diet in the management of feline diabetes mellitus. *J Feline Med Surg* 2006; 8: 73-84.
11. Rucinsky R, Cook A, Haley S, *et al.* AAHA diabetes management guidelines for dogs and cats. *JAAHA* 2010; 46: 215-224.
12. Slingerland LI, Fazilova VV, Plantinga EA, *et al.* Indoor confinement and physical inactivity rather than the proportion of dry food are risk factors in the development of feline type 2 diabetes mellitus. *Vet J* 2009; 179: 247-53.
13. Alt M. The effect of feeding time on the quality of metabolic control, day-to-day variability of blood glucose curves and evaluation of IGF-1 levels in cats with diabetes mellitus. Inaugural-Dissertation. Zürich: Klinik für Kleintiermedizin, Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich, 2006; 3-43.
14. Kley S, Casella M, Reusch CE. Evaluation of long-term home monitoring of blood glucose concentrations in cats with diabetes mellitus: 26 cases (1999-2002). *J Am Vet Med Assoc* 2004; 225: 261-6.
15. Reusch CE, Kley S, Casella M. Home monitoring of the diabetic cat. *J Feline Med Surg* 2006; 8: 119-27.
16. Zini E, Moretti S, Tschuor F, *et al.* Evaluation of a new portable glucose meter designed for the use in cats. *SAT* 2009; 151: 448-451.

Распространенность сахарного диабета кошек



**Элизабет Ланд,
DVM, MPH, PhD**

*Госпиталь домашних животных
Banfield, Портланд (Орегон), США*

Доктор Ланд в 2006 году присоединилась к коллективу специалистов госпиталя домашних животных Banfield в качестве руководителя исследовательской группы. Эпидемиолог с 22-летним профессиональным опытом, доктор Ланд принимала участие в многочисленных исследованиях, связанных с академической наукой, промышленностью и здравоохранением. Доктор ветеринарных наук, магистр медицинских наук, доктор естественных наук (диссертация в области эпидемиологической статистики).

От редакции

Мы продолжаем публиковать в журнале Veterinary FOCUS материалы, которые основаны на информации, полученной из электронной базы данных Госпиталя мелких домашних животных Banfield. Анализ данных, собираемых ветеринарными специалистами этого учреждения, позволяет оценить значение разнообразных факторов, воздействующих на популяцию мелких домашних животных. В публикуемой в этом номере журнальной статье анализируются данные по широте распространения сахарного диабета кошек и частоте проявления ряда маркеров этого заболевания.



Сахарный диабет — одно из наиболее распространенных у кошек эндокринных заболеваний. Лечить и поддерживать нормальное клиническое состояние заболевших им животных бывает сложно — чем раньше удастся диагностировать сахарный диабет и начать его лечение, тем выше вероятность успеха. Зная особенности распространения данной эндокринопатии и факторы, оказывающие на нее влияние, ветеринарные врачи могут лучше справиться с оценкой риска ее развития у пациентов и оказывать более качественные услуги своим клиентам. В этой статье приведена информация о распространении сахарного диабета кошек, полученная из электронной базы данных Госпиталя мелких домашних животных Banfield.

Методы

Данные, характеризующие широту распространения сахарного диабета у кошек, получены на основании кумуляции сообщений о диагностике этого заболева-

ния и диабетического кетоацидоза в ряде регионов США в различные годы. Суммированием числа диагностированных случаев этой эндокринопатии в течение каждого года в каждом регионе определили ежегодную заболеваемость ею кошек. Например, для оценки предрасположенности к болезни кошек разных пород, возраста и пола анализировали соответствующую информацию, собранную в 2008 году. При этом учитывали случаи сахарного диабета и диабетического кетоацидоза, диагностированные на основании результатов первичного клинического обследования животных, а также по положительным результатам исследования мочи на наличие глюкозы. При оценке влияния возрастного фактора на риск развития у кошек диабета в качестве контроля использовали животных того же возраста, у которых никогда не диагностировали сахарный диабет и диабетическую кетонурию, а также не регистрировали появление глюкозы в моче. Анализ проводили по четырем возрастным группам кошек: моложе 1 года, в возрасте 1–3, 3–10 лет, а также от 10 лет и старше.

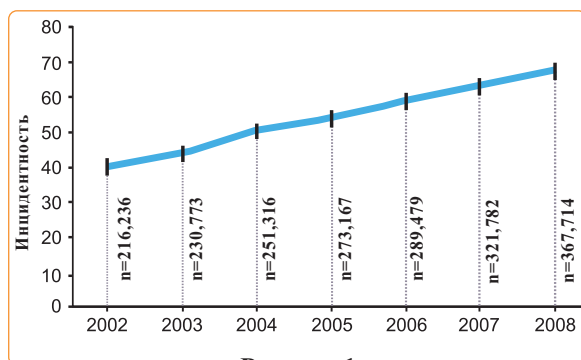


Рисунок 1

Ежегодная инцидентность (в пересчете на 10 000 животных) сахарного диабета кошек и диабетического кетоацидоза



Рисунок 2

Относительное количество кошек разных возрастных групп, у которых диагностировали сахарный диабет

Таблица 1

Относительное количество кошек разного пола, у которых диагностировали сахарный диабет и диабетический кетоацидоз

Пол	Относительное количество кошек, у которых диагностировали диабет (n = 604)	Относительное количество кошек, у которых не выявили диабет (n = 604)
Neutered male	60,8%	48,7%
Neutered female	35,9%	47,2%
Entire male	1,6%	1,7%
Entire female	1,7%	2,4%

Также учитывали массу тела животных. Для статистической обработки данных пользовались специальной компьютерной программой, позволяющей подсчитывать частоту и процентное соотношение (1).

Результаты

Установили, что инцидентность (в пересчете на 10 000 животных) сахарного диабета кошек возросла в период с 2002 по 2008 г. с 40,3% до 67,8% (Рисунок 1). Она была неодинаковой в разных регионах США: минимальной на северо-западе страны (63,5% в пересчете на 10 000 животных) и максимальной в ее центральных южных районах (68,9% в пересчете на 10 000 животных). В 2008 г. общее количество зарегистрированных случаев данной эндокринопатии составило 604, причем у 95% из них диагностировали сахарный диабет, а у оставшихся 5% — диабетический кетоацидоз. Средний возраст больных животных, как показано на Рисунок 2, составил 10,1 года, а их средняя масса тела — 5,6 кг. Средний возраст кошек контрольной популяции составил 10 лет, а их средняя масса — 4,95 кг. Относительное количество кастрированных котов среди заболевших диабетом животных было больше, чем в контрольной популяции кошек (Таблица 1). Наиболее часто диагностировали сахарный диабет у кошек следующих пород: мэйн кун, домашняя длинношерстная, русская голубая, сиамская и домашняя короткошерстная (Таблица 2).

Обсуждение

В период с 2002 по 2008 г. отмечен прогрессирующий рост инцидентности диабета в популяции кошек, наблюдаемых в госпитале Banfield: она почти достигла

Таблица 2

Инцидентность сахарного диабета и диабетического кетоацидоза у кошек разных пород

Порода	Количество кошек данной породы в 2008 г.	Инцидентность сахарного диабета и диабетического кетоацидоза (в пересчете на 10 000 животных)
Мэйн кун	4 760	123,9
Домашняя длинношерстная	36 105	82,8
Русская голубая	1 635	73,4
Сиамская	14 027	72,7
Домашняя короткошерстная	238 577	67,0
Домашняя среднешерстная	47 633	63,0
Гималайская	4 268	60,9
Персидская	6 411	42,1
Рэгдолл	2 012	29,8
Бенгальская	1 849	21,6

уровня 70%. Статистический анализ показал, что наиболее подвержены сахарному диабету стареющие кошки в возрасте от 10 лет и старше, животные, имеющие повышенную массу тела, и кастрированные коты, а также определенные породы кошек. Эти наблюдения полностью соответствуют ранее опубликованным данным других исследователей (2, 3). Также сообщалось о росте инцидентности диабета с течением времени в популяции кошек, обследованной специалистами одной из учебных ветеринарных клиник (2). Однако в этой клинике было обследовано значительно больше кошек, чем в госпитале Banfield, что, по всей видимости, было обусловлено спецификой деятельности этих учреждений — в учебных ветеринарных клиниках проводят не только диагностические исследования, но и оказывают лечебную помощь животным.

Происходящий в последние годы Banfield рост инцидентности диабета кошек может быть обусловлен естественным увеличением среднего возраста местной популяции животных этого вида, общих тенденций увеличения продолжительности жизни и массы тела мелких домашних животных, а также тем, что практикующие ветеринарные врачи стали больше обращать внимание на диабет и, соответственно, чаще его диагностировать. ☺

ЛИТЕРАТУРА

1. SAS. Version 9.1.3 Copyright (c) 2002-2003 by SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.
2. Prael A, Gupta L, Glickman NW, et al. Time trends and risk factors for diabetes mellitus in cats presented to veterinary teaching hospitals. *J Feline Med Surg* 2007; 9(5): 351-8.
3. Panciera DL, Thomas CB, Eicker SW, et al. Epizootologic patterns of diabetes mellitus in cats: 333 cases (1980-1986). *J Am Vet Med Assoc* 1990; 197(11): 1504-8.

Болезнь Аддисона у собак



Кэтрин Скотт-Монкрифф,

MA, Vet MB, MS, DACVIM, DSAM, DECVIM

Отделение клинической ветеринарии, Высшая школа ветеринарии при Университете Пердью, штат Индиана, США

Доктор Скотт-Монкрифф получила степени магистра гуманитарных наук (MA) и бакалавра ветеринарных наук (Vet MB) в Кембриджском университете в 1985 году. Прошла интернатуру по терапии и хирургии мелких животных в Саскачеванском университете (Канада), а затем — резидентуру по внутренним болезням животных в Университете Пердью, где также получила степень магистра естественных наук (MS). С 1989 года работает на факультете ветеринарии Университета Пердью, в настоящее время имеет ученое звание профессора кафедры внутренних болезней мелких животных и занимает должность руководителя международных программ.

Введение

Болезнь Аддисона, или гипoadренкортицизм, возникает при недостаточной секреции кортикостероидов в надпочечниках. У собак наиболее частой причиной данной эндокринопатии является первичная недостаточность надпочечников, которая обычно сопровождается одновременным снижением уровня образования глюкокортикоидов (в первую очередь кортизола) и минералокортикоидов (прежде всего альдостерона). Реже к гипoadренкортицизму приводит дисфункция гипофиза, при которой снижается или полностью прекращается секреция адренкортикотропного гормона, а также возникает как вторичный патологический процесс недостаточность надпочечников.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

- ➔ Болезнь Аддисона может проявляться стертой и неспецифической симптоматикой, сходной с клиническими проявлениями многих других заболеваний.
- ➔ Крайне важно как можно быстрее диагностировать и начать лечение данной эндокринопатии.
- ➔ Золотым стандартом диагностики болезни Аддисона является тест стимуляции адренкортикотропным гормоном.
- ➔ При своевременной постановке диагноза и проведении лечения болезни Аддисона можно добиться хорошего качества и достаточно большой продолжительности жизни собак.

Что следует помнить о физиологии надпочечников?

Важно понимать, что без знания основ физиологии надпочечников невозможно корректно диагностировать и лечить болезнь Аддисона (Рисунок 1). Сегмент эндокринной системы, образованный гипоталамусом, гипофизом и надпочечниками, регулирует образование и секрецию кортизола надпочечниками. Синтез и секрецию альдостерона регулируют ренин и ангиотензин, уровень содержания в плазме крови калия и, в меньшей степени, натрия и адренкортикотропного гормона. Кортикостероиды оказывают разнообразные воздействия на организм, многие из которых жизненно важны. Глюкокортикоиды воздействуют на печень, стимулируя глюконеогенез и глюконеогенез, усиливая катаболизм белков и жиров; важны также их функции поддержания кровяного давления на физиологически нормальном уровне и нейтрализации воздействия стресс-факторов. Минералокортикоиды повышают абсорбцию натрия и секрецию калия в почках, потовых и слюнных железах, а также эпителиальных клетках кишечника, что играет ключевую роль в поддержании гомеостаза организма в отношении натрия.

Какие причины наиболее часто вызывают болезнь Аддисона?

Считается, что в большинстве случаев болезнь Аддисона собак вызвана деструктивным воздействием иммунной системы. Важность понимания такого механизма патогенеза гипoadренкортицизма состоит в том, что оно позволяет своевременно диагностировать эндокринопатию и начать лечение, а, следовательно, добиться в конечном итоге хорошего качества и достаточно большой продолжительности жизни собак. К числу других факторов, вызывающих повреждение надпочечников, относятся микозная инфекция, геморрагический инфаркт, амилоидоз, некроз и опухоли. Слишком быстрое прекращение лечения животных экзогенными глюкокортикоидными препаратами довольно часто становится причиной вторичного гипoadренкортицизма. Спонтанный вторичный гипoadренкортицизм возникает редко; его причинами являются идиопатический дефицит адренкортикотропного гормона и деструктивные поражения гипоталамуса либо гипофиза.

Собаки каких пород чаще заболевают?

Болезнь Аддисона носит наследственный характер (ответственные за ее развитие гены передаются щенкам от родителей аутосомальным рецессивным путем) у собак таких пород, как стандартный пудель, португальская водяная собака, новошотландский ретривер и, по всей видимости, бородатый колли (1–4), хотя предрасположенность к этой эндокринопатии проявляют также

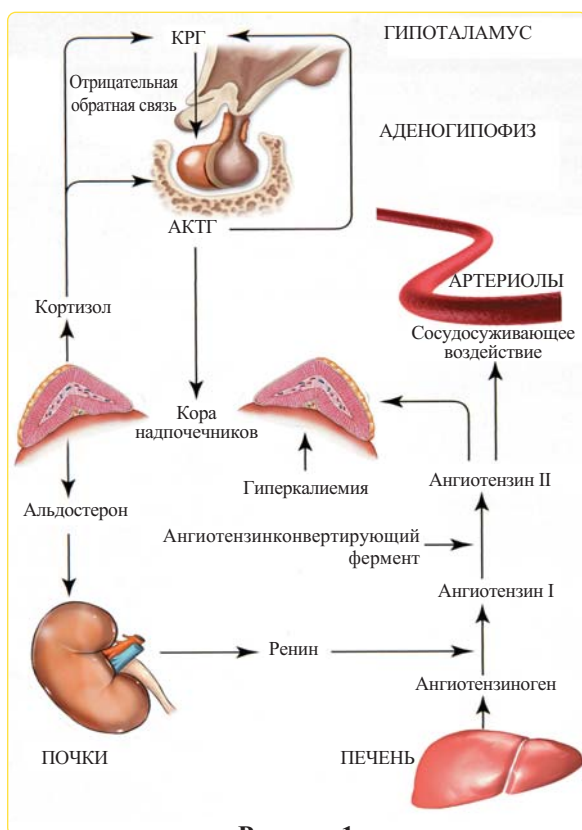


Рисунок 1

Сегмент эндокринной системы, образованный гипоталамусом, гипофизом и надпочечниками

Таблица 1

Клинические признаки болезни Аддисона у собак

Данные истории болезни	Результаты клинического обследования
Анорексия	Пониженная упитанность
Рвота/диарея	Апатия, слабость
Апатия/слабость	Обезвоживание
Дрожь/тремор	Абдоминальная боль
Полиурия/полидипсия	Брадикардия
Абдоминальная боль	Низкое качество пульса
Судороги (гипогликемия)	Гипотермия
Желудочно-кишечное кровоизлияние	Пониженное время наполнения капилляров
Гиповолемический шок	Гиповолемический шок
Эпизодические спазмы мышц	Мелена или наличие неизменной крови в фекалиях (гематоchezия)

и другие породы (5). Приблизительно 70% всех собак с болезнью Аддисона — суки, но существенных различий в заболеваемости сук и кобелей пород стандартный пудель, португальская водяная собака и бородатый колли не отмечают. Болезнь Аддисона наиболее часто диагностируют у молодых и взрослых (средний возраст 4 года)

собак, но известны случаи, когда она развивалась даже у четырехмесячных щенков и стареющих собак, возраст которых достиг или превысил 14 лет (6).

Какими клиническими признаками чаще всего проявляется болезнь Аддисона?

Важно учитывать, что симптоматика болезни Аддисона у собак носит довольно стертый и неспецифический характер (6–8). У клинициста всегда должно возникать предположение о данной эндокринопатии у собак при наличии у них стертой симптоматики болезни. Заболевание может начинаться остро или постепенно прогрессировать, в одних случаях его тяжесть со временем уменьшается, в других, напротив, усиливается после перенесения животным стресса. Владелец может не иметь четкого представления о том, как долго болен его питомец, и только повышение активности собаки в процессе лечения убеждает его в правильности поставленного ветеринарным врачом диагноза. Данные анамнеза об эпизодическом проявлении у собаки клинических признаков, которыми может проявляться болезнь Аддисона, или расстройства деятельности желудочно-кишечного тракта, которые исчезают на фоне поддерживающей терапии, должны давать ветеринарному врачу основания предполагать наличие у данного пациента болезни Аддисона. Спектр ее клинических проявлений приведен в Таблице 1. Важно помнить о том, что большая их часть обусловлена одним только недостатком глюкокортикоидов, хотя гиповолемический шок и коллапс обычно отмечают лишь у собак с комбинированным дефицитом глюкокортикоидов и минералокортикоидов.

Какие изменения основных физиологических показателей позволяют предположить наличие у собаки болезни Аддисона?

Регистрируемые при гипoadренкортицизме отклонения от нормы концентрации в крови форменных элементов и биохимических компонентов, а также состава мочи приведены в Таблице 2. Важно учитывать, что на перечисленные изменения могут оказывать существенное влияние другие сопутствующие болезни, например, недостаточность печени и почек, инсулинома и энтеропатия, сопровождающаяся потерей белка (9, 10).

Общий анализ крови: наиболее часто при болезни Аддисона в крови отмечают отсутствие характерной для стресса лейкограммы (повышения относительного количества нейтрофилов при отсутствии сдвига лейкоцитарной формулы влево, а также снижения относительного количества лимфоцитов и эозинофилов), чего не бывает при системных заболеваниях.

Изменение содержания электролитов в сыворотке крови: при исследовании сыворотки крови собак с болезнью Аддисона выявляют гиперкалиемию и гипонатриемию. Однако приблизительно у 30% животных с данной эндокринопатией отсутствуют подобные измене-

ния электролитного состава крови (3, 11, 12). Такие случаи относят к «атипичным» или «глюкокортикоид-дефицитным» проявлениям болезни Аддисона. Чаще всего их причиной бывает вторичный гипoadренокортицизм (дефицит аденокортикотропного гормона), сопутствующие болезни (например, гипотиреоз и желудочно-кишечные патологии) и селективное разрушение секретирующих кортизол участков коры надпочечников (пучковой и сетчатой зон). В некоторых случаях при болезни Аддисона у собак возникает только дефицит глюкокортикоидных гормонов, приводящий через несколько месяцев к утрате способности секретировать минералокортикоиды; однако далеко не во всех случаях болезни Аддисона недостаточность глюкокортикоидов ведет к полной дисфункции коры надпочечников.

Соотношение концентрации Na и K в плазме крови собак с гипoadренокортицизмом обычно низкое (< 24). Выявление такого нарушения должно наталкивать ветеринарного врача на предположение о наличии у пациента болезни Аддисона, на основании которого он принимает решение о том, какую помощь следует оказать животному в ожидании постановки окончательного диагноза (13). Однако нельзя диагностировать гипoadренокортицизм только на основании оценки концентрации электролитов в крови собак, поскольку существует достаточно большое количество причин гиперкалиемии и гипонатриемии; в таких случаях диагноз следует подтвердить тестом стимуляции аденокортикотропным гормоном. И наоборот, важно помнить о том, что концентрация электролитов в крови, в том числе и соотношение концентрации Na и K, может оставаться у собак с болезнью Аддисона в пределах нормальных физиологических уровней (3, 11, 12). В ситуации, когда у ветеринарного врача не возникает предположения о том, что гипoadренокортицизм мог стать причиной вялотекущего заболевания обследуемой собаки, велик риск постановки ошибочного диагноза, результатом чего могут стать разочарование владельца в квалификации ветеринарного специалиста и даже гибель его собаки.

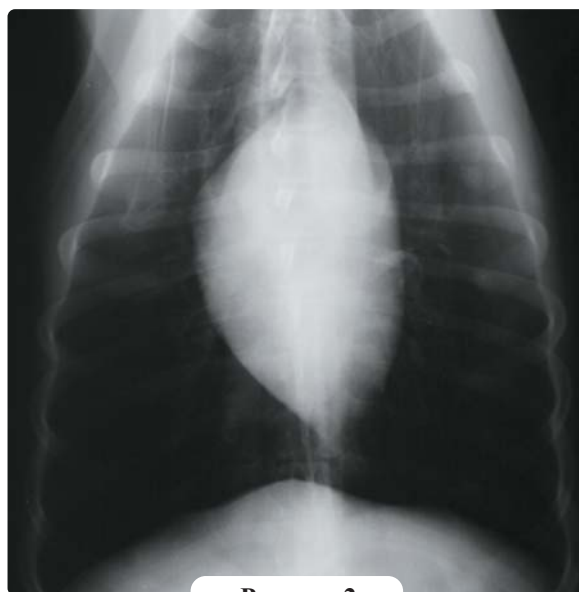
Визуальные диагностические методы позволяют выявить у части собак с болезнью Аддисона (Рисунок 2) сужение просвета легочной артерии краниальной доли легкого, задней ветви полой вены, а также размеров сердца и печени (14). В ряде случаев отмечают наличие мегаэзофагуса. Ультразвуковое сканирование позволяет обнаружить, что надпочечники уменьшились или вообще стали незаметными (15), но если изменений размеров этого органа не выявили, то это не означает отсутствия у животного болезни Аддисона.

Электрокардиография. У собак с болезнью Аддисона, у которых выявили гиперкалиемию, также нередко отмечают изменения электрокардиограммы. При легкой гиперкалиемии ($> 5,5$ ммоль/л) обычно повышается высота Т-волн. Дальнейший рост концентрации калия в плазме крови ($> 6,5$ ммоль/л) ведет к расширению комплекса QRS, уменьшению амплитуды QRS, увеличение длины Р-волн и интервала Р-Р. Когда данный показатель превышает уровень $8,5$ ммоль/л, Р-волны могут полностью исчезать, возникают сердечная фибрилляция и асистолия (Рисунок 3).

Таблица 2

Клинико-патологические изменения, наблюдаемые у собак при болезни Аддисона

Показатели	Частота выявления, %
Общий анализ крови	
Нерегенеративная анемия	27
Эозинофилия	20
Нейтрофилия	32
Лимфоцитоз	10
Отсутствие стрессовых изменений лейкограммы	92
Биохимический анализ крови	
Гиперкалиемия	95
Гипонатриемия	81
Гипохлоремия	42
Гиперкальциемия	31
Азотемия	88
Гиперфосфатемия	68
Гипогликемия	17
Повышение активности печеночных ферментов	30-50
Метаболический ацидоз	40
Гипоальбуминемия	6-39
Гипохолестеринемия	7
Анализ мочи	
Относительная плотность $< 1,030$	60


Рисунок 2

Рентгенография грудной полости (вентро-дорзальная проекция) 5-летнего немецкого дога с гипoadренокортицизмом: обнаружено уменьшение размеров сердца

© J. Catharine R SCott Moncrieff.



Рисунок 3

Электрокардиограмма собаки с гиперкалиемией, проведенная до (верхний рисунок) и после (нижний рисунок) лечения

С помощью каких эндокринологических тестов можно подтвердить диагноз?

Выявление нормального базового уровня кортизола бывает полезным для дифференциальной диагностики гипoadренкортицизма. Однако одного только этого показателя недостаточно для подтверждения диагноза, поскольку у части здоровых собак он остается низким даже при нормальном ответе на введение аденокортикотропного гормона (16).

Тест стимуляции аденокортикотропным гормоном (Рисунок 4) во всех случаях, когда возникло подозрение на наличие у собаки болезни Аддисона. Его следует проводить до начала лечения, так как в последующий период невозможно ретроспективно подтвердить поставленный диагноз — такая возможность предоставляется лишь спустя несколько недель после прекращения введения экзогенного гормона. Для проведения теста лучше всего подходит синтетический аденокортикотропный гормон, который вводят собакам внутривенно или внутримышечно в дозе 5 мкг/кг массы тела (максимальная доза составляет 250 мкг/собаку) (17). Для определения концентрации кортизола в сыворотке пробы крови берут у животных до введения аденокортикотропного гормона, а затем спустя 1 час. Если имеется клиническая необходимость, то собаке до проведения теста вводят кортикостероидные препараты, например дексаметазон; однократного их введения достаточно, чтобы устранить нежелательные последствия инъекции аденокортикотропного гормона, но не мешает проведению теста. У собак со спонтанно возникшей болезнью Аддисона концентрация кортизола в крови до и после проведения теста остается ниже нормального базового уровня кортизола, составляющего 28–56 нмоль/л (фактически, в большинстве случаев данный показатель остается ниже 28 нмоль/л). К числу других причин неадекватного или стертого ответа на стимуляцию аденокортикотропным гормоном относятся предшествующее лечение животного глюкокортикоидными препаратами, митотаном, трилостаном или кетоконазолом, утрата активности использованным для проведения теста препаратом аденокортикотропного гормона и ошибки, допущенные при его введении собаке.

Определение концентрации эндогенного аденокортикотропного гормона бывает полезным при обследовании собак, у которых предполагается наличие болезни Аддисона, возникшей на фоне дефицита глюкокортикоидов. Если концентрация аденокортикотропного гормона в крови животного окажется выше нормальных физиологических показателей, то это подтверждает диагноз на первичный гипoadренкортицизм. В тех же случаях, когда данный показатель остается в пределах нормального физиологического уровня и опускается ниже его, то это указывает на наличие у собаки вторичного гипoadренкортицизма. Собаки с первичной атипичной болезнью Аддисона подвергаются риску возникновения полной недостаточности надпочечников, что обычно происходит в течение 12 месяцев после постановки диагноза. Во избежание этого рекомендуется длительный мониторинг концентрации электролитов после постановки первичного диагноза.

Определение соотношения концентраций в крови кортизола и аденокортикотропного гормона служит альтернативным способом диагностики первичного гипoadренкортицизма (18). При такой эндокринопатии концентрация аденокортикотропного гормона повышается на фоне прогрессирующего снижения уровня содержания в крови кортизола и аденокортикотропного гормона. Необходимы дополнительные исследования для определения диагностически значимого уровня данного показателя при других заболеваниях собак.

Мой опыт лечения собак, у которых поставлены предположительный и окончательный диагнозы на болезнь Аддисона?

Если у собаки предполагается наличие болезни Аддисона, то крайне важно начать ее лечение в кратчайшие сроки, особенно если отмечено отклонение от нормы концентрации электролитов в крови. Особую опасность представляет гиперкалиемия, если своевременно не приняты меры для ее устранения. Также очень важно перед началом лечения подтвердить диагноз на болезнь Аддисона, так как после начала проведения лечения глюкокортикоидными препаратами очень трудно ретроспек-

тивно подтвердить диагноз. Хотя длительный курс лечения гипoadренкортицизма проводят экзогенными глюкокортикоидными гормонами (обычно минералокортикоидами), то при краткосрочной интенсивной жидкостной терапии в основном применяют только последние, что обеспечивает временную коррекцию большинства угрожающих жизни собак электролитных нарушений.

Пример того, как следует лечить собак с предполагаемой болезнью Аддисона, приведен в описании случая 1. Цель состоит в устранении клинических проявлений эндокринопатии (например, гиповолемического шока, гипогликемии и азотемии) в период времени, необходимый для подтверждения поставленного диагноза. Внутривенные вливания гипертонических растворов пациентам с тяжелой гипонатриемией опасны, так как быстрое повышение концентрации натрия в сыворотке крови может привести к демиелинизации головного мозга. Если ветеринарный врач счел необходимым применить глюкокортикоидные препараты уже на начальной стадии лечения до проведения теста стимуляции адренокортикотропным гормоном, то следует отдать предпочтение дексаметазону (0,25–2,0 мг/кг массы тела). В тех случаях, когда есть возможность, следует повременить с применением глюкокортикоидных препаратов до тех пор, пока не будут получены результаты теста стимуляции адренокортикотропным гормоном. В качестве альтернативы дексаметазону для лечения можно использовать гидрокортизон гемисукцинат и гидрокортизон фосфат (2–4 мг/кг массы тела, внутривенно) или метилпреднизолон натрия сукцинат (1–2 мг/кг массы тела, внутривенно). Если клиническое обследование предоставило достаточно веские основания для подозрений на наличие у животного гипoadренкортицизма, то следует оценить возможность однократного введения животному минералокортикоидного препарата, ориентируясь на результаты первичной жидкостной терапии и предполагаемого времени проведения теста с кортизолом. При тяжелой гиперкалиемии (> 6,5 ммоль/л) может понадобиться интенсивная терапия. К дополнительным средствам терапии относятся внутривенное введение раствора глюкозы при гипогликемии, переливание крови при геморрагической анемии, коллоидные растворы и средства устранения тяжелого метаболического ацидоза (снижения концентрации бикарбоната в сыворотке крови ниже 12 ммоль/л). У собак с менее тяжелыми клиническими нарушениями нет необходимости в немедленном проведении интенсивной жидкостной терапии; первичным методом диагностики болезни Аддисона у этой группы животных служит определение базового уровня кортизола. Если концентрация кортизола окажется выше 56 нмоль/л, то можно исключить наличие у животного гипoadренкортицизма. Тест стимуляции адренокортикотропным гормоном наиболее подходит для диагностики этой эндокринопатии у собак с низким базовым уровнем содержания в крови кортизола.

Какой подход к долгосрочному контролю болезни Аддисона оптимален?

При классической болезни Аддисона собаки нуждаются в лечении глюкокортикоидными препаратами (например, преднизолоном) и минералокортикоидными препа-

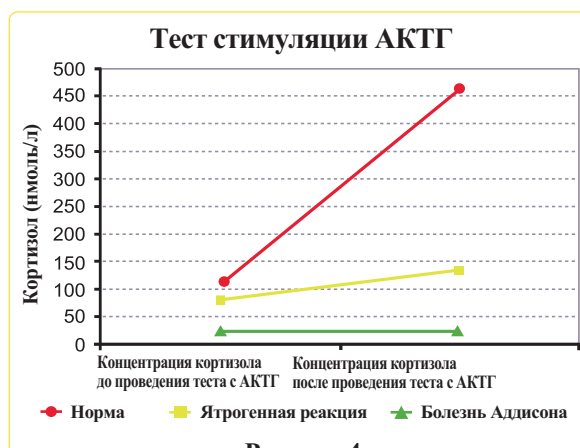


Рисунок 4

Тест стимуляции адренокортикотропным гормоном (АКТГ). Линиями разных цветов показаны различные типы реакции собак: нормальная, типичная для болезни Аддисона и проявляющаяся после применения экзогенных кортикостероидов (ятрогенная реакция).

ратами (флудрокортизоном или дезоксикортикостероном) на протяжении всей жизни.

Глюкокортикоидные препараты: На поддерживающую терапию глюкокортикоидными препаратами, предназначенными для перорального применения, следует перейти сразу же после того, как понизится тяжесть клинических признаков болезни в процессе парентерального лечения. Для собак препаратом выбора является преднизон: вначале его дают в дозе 0,1–0,22 мг/кг массы тела, а затем дозировку постепенно снижают до минимального уровня, который обеспечивает контроль клинического состояния больного животного. Чрезмерно высокая доза преднизона может вызвать клинические нарушения, характерные для состояния повышенной секреции кортизола (гиперкортицизма). Доза преднизона, необходимая для обеспечения лечебного эффекта варьирует от < 0,05 до 0,4 мг/кг массы тела (19, 20). Преднизон не следует применять приблизительно 50% собак, получающим флудрокортизон, вследствие присущей ему глюкокортикоидной активности. Однако большинству животных в процессе лечения дезоксикортикостерона пивалатом следует назначать преднизон в низкой дозе, по крайней мере, через день, поскольку дезоксикортикостерона пивалат не обладает глюкокортикоидной активностью.

Минералокортикоидные препараты: Собакам с гиперкалиемией и/или гипонатриемией также следует применять минералокортикоиды. Дезоксикортикостерона пивалат — минералокортикоидный препарат длительного действия: его вводят собакам на первом этапе лечения в дозе 2,2 мг/кг массы тела внутримышечно или подкожно с интервалом в 25 дней (19, 20). Окончательная доза, поддерживающая хорошее клиническое состояние собак, составляет 0,8–3,4 мг/кг массы тела при инъекциях препарата с интервалом в 14–35 дней. Большинству собак бывает достаточно вводить дезоксикортикостерона пивалат ежедневно и для относительно небольшого количества животных его доза должна превышать 2,2 мг/кг массы тела. Для снижения затрат на лечение дозу дезоксикортикостерона пивалата можно каждый месяц уменьшать на 10% при

условии проведения контроля концентрации натрия и калия в сыворотке крови до тех пор, пока не будет подобрана минимальная доза, поддерживающая нормальный электролитный статус организма больного животного.

В тех случаях, когда предпочтительнее пероральная дача животным лекарственных препаратов, дезоксикортикостерона пивалат можно заменить другим минералокортикоидным препаратом — флудрокортизона ацетатом. Его дают перорально в начальной дозе 0,02 мг/кг массы тела 1–2 раза в день. Суточная доза флудрокортизона, обеспечивающая контроль клинического состояния собак с болезнью Аддисона, колеблется от 0,01 до 0,08 мг/кг массы тела; обычно с течением времени ее приходится повышать (19). У некоторых собак в процессе лечения флудрокортизоном развиваются клинические проявления повышенной секреции кортизола (например, полиурия/полидипсия), даже если отменена дополнительная глюкокортикоидная терапия, что, по всей видимости, обусловлено присущей флудрокортизону глюкокортикоидной активности (20). В таких случаях следует подумать о возможности перехода на лечение дезоксикортикостерона пивалатом. Имейте в виду, что гидрокортизон не подходит для длительного контроля гипoadренокортицизма, поскольку проявляет в равной мере глюкокортикоидную и минералокортикоидную активности, и для достижения адекватного минералокортикоидного эффекта требуется дополнительное применение глюкокортикоидов.

Болезнь Аддисона, вызванная дефицитом глюкокортикоидов: Собакам с нормальным электролитным балансом (вторичным гипoadренокортицизмом или атипичным первичным гипoadренокортицизмом) нет необходимости на начальном этапе лечения применять минералокортикоидные препараты. Однако следует тщательно следить за состоянием собак с первичным атипичным гипoadренокортицизмом (см. описание Случая № 2), так как при данной эндокринопатии высок риск возникновения полной недостаточности надпочечников. Концентрацию электролитов в таких случаях надо определять в крови животных с интервалом в 1–3 месяца на протяжении, по меньшей мере, одного года после постановки диагноза. В связи с этим важно научить владельцев больных собак распознавать клинические проявления недостаточности минералокортикоидов.

❖ Каков прогноз при болезни Аддисона?

При болезни Аддисона прогноз обычно отличный, хотя из-за высокой стоимости минералокортикоидных пре-

паратов владельцы собак (особенно крупных пород) в ряде случаев предпочитают лечению эвтаназию. В одной из публикаций сообщается о результатах лечения 205 собак с болезнью Аддисона. Средняя продолжительность их жизни с момента начала лечения составила 4,7 года (она колебалась от 7 дней до 11,8 лет) (19).

❖ Что следует предпринять, если эффективность лечения низка или оно дает нежелательные побочные эффекты?

Такие случаи иногда бывают. Наиболее важной причиной низкой эффективности лечения, как правило, является неправильно выбранная доза минералокортикоидных препаратов. К числу других причин следует отнести наличие у животных сопутствующих недиагностированных заболеваний, например гипотиреоза. Мегаэзофагус и тяжелое желудочно-кишечное кровоизлияние также могут снижать эффективность лечения гипoadренокортицизма.

Самыми часто встречающимися нежелательными побочными эффектами лечения бывают полиурия/полидипсия, обусловленные чрезмерно высокой дозой глюкокортикостероидных препаратов или глюкокортикоидной активностью флудрокортизона. При возникновении в таких случаях полиурии/полидипсии следует уменьшить дозу глюкокортикоидных препаратов или полностью прекратить их дачу. Если после этого проблема сохраняется, то следует подумать о целесообразности перехода на лечение минералокортикостероидными препаратами (20).

❖ Заключение

Гипoadренокортицизм — комплексное эндокринное заболевание, которое вполне справедливо называют «великим симулятором». Дисфункцию надпочечников следует рассматривать как потенциально возможную патологию во всех случаях, когда у собак возникают острые или хронические системные нарушения. Нельзя исключить данную эндокринопатию на основании определения одной только концентрации электролитов в крови собак. Большое разнообразие клинических проявлений гипoadренокортицизма у этого вида животных заставляет подозревать его наличие у многих пациентов и является причиной более частых ошибок при постановке диагноза. ☺

© J. Catharine R. Scott Moncrieff.



Шелби

© J. Catharine R. Scott Moncrieff.



Чарли

Случай №1: Оказание неотложной помощи при гипoadренекортицизме

Шелби — 18-месячная сука породы ирландский терьер

История болезни: На протяжении 2 дней у собаки проявлялись угнетение и анорексия; аналогичный эпизод, который произошел за 2 месяца до этого, прекратился после краткосрочной поддерживающей терапии.

Клиническое обследование: Масса тела собаки — 16 кг, упитанность — 3/5 баллов, температура — 35,1°C, частота сердечных сокращений — 48 ударов/мин, частота дыхания — 16 вдохов/мин; время наполнения капилляров — > 3 сек. Животное лежит на боку и не реагирует на внешние раздражители. Степень обезвоживания организма составляет около 7%. Кровяное давление настолько низко, что его не удается измерить.

Лечение:

- Ввели внутривенный катетер в латеральную подкожную вену грудной конечности (v. cephalica). С этой целью можно использовать и яремную вену (v. jugularis).
- Начали проведение жидкостной терапии посредством внутривенного вливания 0,9%-го физиологического раствора в объеме 1 литра, а затем перешли на его капельное вливание со скоростью 100 мл/ч на протяжении 2 часов (дозировка внутривенно вливаемых растворов при шоке составляет 30–80 мл/кг массы тела).
- Внутривенно ввели дексаметазон в дозе 4 мг (доза глюкокортикоидных препаратов должна быть равна 0,25–2,0 мг/кг массы тела).
- Взяли пробы крови для общего и биохимического (в т. ч. определения концентрации электролитов) анализов, а также измерения базового уровня кортизола (см. резюме по результатам лабораторных исследований). Получить пробу мочи не удалось.
- Внутривенно ввели синтетический адренокортикотропный гормон в дозе 250 мкг (его доза может варьировать от 5 мкг/кг массы тела до 250 мкг).
- Повторно взяли у собаки пробу крови для оценки содержания кортизола через 1 час после введения адренокортикотропного гормона.
- Добавили к раствору, капельно вливаемому в вену собаке, дексаметазон в дозе 0,05–0,1 мг/кг массы тела.
- Медленно внутривенно ввели 64 мл 25%-го раствора глюкозы (из расчета 2 г углевода на 1 ЕД инсулина).
- Внутривенно ввели 8 ЕД инсулина (0,5 ЕД/кг массы тела).
- Медленно в течение 10 минут внутривенно ввели 5 мл 10%-го раствор глюконата кальция (из расчета 2–10 мл/собаку).

Некоторые результаты лабораторных анализов, проведенных пациенту (собаке Шелби)

Показатель		Значение	Нормальный физиологический уровень	
Лейкоциты		клетки/мкл	9 470	6 000 - 17 000
Сегментоядерные нейтрофилы		клетки/мкл	6 820	3 000 - 12 000
Лимфоциты		клетки/мкл	1 610	1 000 - 5 000
Концентрация глюкозы в крови	ммоль/л	5,3	3,8 - 7,4	
	мг/дл	94	67 - 132	
натрия в крови		ммоль/л	128	138 - 148
калия в крови		ммоль/л	10,5	3,5 - 5,0
хлора в крови		ммоль/л	95	105 - 117
фосфора в крови	ммоль/л	7,6	0,7 - 2,5	
	мг/дл	23,6	2,2 - 7,9	
альбумина в крови		г/л	41	23 - 39
холестерина в крови	ммоль/л	3,9	3,2 - 7,8	
	мг/дл	153	125 - 301	
азота мочевины в крови	ммоль/л	72	2,5 - 11,4	
	мг/дл	201	7 - 32	
креатинина в крови	ммоль/л	610	44 - 133	
	мг/дл	6,9	0,5 - 1,5	
кальция в крови	ммоль/л	3,5	2,4 - 3,1	
	мг/дл	14,1	9,7 - 12,4	
CO ₂ в крови		ммоль/л	9	13 - 24
Анионная разница		ммоль/л	34,9	9 - 18
Показатели исследования мочи		Не проводили из-за отсутствия проб мочи		
Тест стимуляции адренокортикотропным гормоном				
кортизола – базовый уровень		ммоль/л	<27	27 - 162
кортизола после введения адренокортикотропного гормона		ммоль/л	<27	189 - 459

- Внутривенно вводили бикарбонат натрия в дозе 13 мэкв в течение 4 часов (дозу рассчитывали по формуле $N \text{ (мэкв)} = \text{масса тела (16 кг)} \times 0,4 \times (\text{концентрацию бикарбоната в крови} = 12 \text{ ммоль/л})$).
- Внутримышечно ввели дезоксикортикостерона пивалат в дозе 32 мг (2 мг/кг массы тела).

Результаты: Состояние Шелби начало быстро улучшаться в процессе оказания ей неотложной помощи по описанной выше схеме. Собака начала реагировать на внешние раздражители и проявлять двигательную активность в течение 30 минут после начала лечения. В последующие 2 часа у нее возникли кровотечения в респираторном и пищеварительном трактах. Поэтому ей внутривенно влили 1 ЕД цельной крови. Кровоизлияние в данном случае было обусловлено диссеминированной внутрисосудистой коагуляцией. Через 48 часов после начала лечения Шелби перевели на пероральный прием глюкокортикоидов.

Случай № 2: Атипичное проявление болезни Аддисона

Чарли, 5-летний кастрированный кобель породы пудель

История болезни: На протяжении 2 дней у собаки проявлялись апатия и анорексия, после чего ее состояние прогрессирующе ухудшилось и она перестала двигаться. Ветеринарный врач обнаружил у нее гипогликемию.

Клиническое обследование: Масса тела — 4,5 кг, упитанность — 3/5 баллов, температура, пульс и дыхание в норме, кровяное давление — 115 мм рт. ст. Собака не встает на ноги. У нее заметен генерализованный тремор мускулатуры. После внутривенного введения раствора глюкозы у собаки исчезли слабость и тремор мышц.

Дифференциальная диагностика причин гипогликемии: Инсулинома, сепсис, печеночная недостаточность, отравление токсичными веществами, болезнь Аддисона.

Диагноз: Глюкокортикоидная недостаточность (атипичная), первичный аденокортицизм.

Лечение: Вначале собаке вводили преднизон в дозе 0,2 мг/кг массы тела, а затем дозу препарата снизили до 0,1 мг/кг массы тела/день.

Результат: Отличный результат лечения. Концентрацию электролитов в крови собаки определяли с интервалом в 3 месяца на протяжении года. Спустя 6 месяцев у Чарли возник минералокортикоидный дефицит, который также удалось устранить с помощью дезоксикортикостерона пивалата.

Некоторые результаты лабораторных анализов, проведенных пациенту (собаке Чарли)

Показатель	Значение	Нормальный физиологический уровень
Лейкоциты	клетки/мкл	19 200
Сегментоядерные нейтрофилы	клетки/мкл	14 780
Лимфоциты	клетки/мкл	3 460
Концентрация глюкозы в крови	ммоль/л	3,8 - 7,4
	мг/дл	67 - 132
натрия в крови	ммоль/л	140
калия в крови	ммоль/л	138 - 148
альбумина в крови	г/л	3,5 - 5,0
холестерина* в крови	ммоль/л	23 - 39
аммония в крови	ммоль/л	3,2 - 7,8
инсулина в крови	пмоль/л	24,9
	мкМЕ/мл	13
		<36 (при уровне глюкозы в крови < 3,4 ммоль/л)
		<5 (при уровне глюкозы в крови < 60 мг/дл)
Тест стимуляции аденокортикотропным гормоном		
Концентрация кортизола – базовый уровень	ммоль/л	<27
Концентрация кортизола после введения АКТГ	ммоль/л	27 - 162
Концентрация кортизола после введения АКТГ	ммоль/л	<27
Концентрация эндогенного аденокортикотропного гормона в плазме крови	пмоль/л	189 - 459
		156
		4,4 - 11

* 150 мг/дл при нормальном физиологическом уровне, составляющем 125–301 мг/дл.

ЛИТЕРАТУРА

- Famula TR, Belanger JM, Oberbauer AM. Heritability and complex segregation analysis of hypoadrenocorticism in the standard poodle. *J Small Anim Pract* 2003; 44: 8-12.
- Oberbauer A, Bell JS, Belanger JM, et al. Genetic evaluation of Addison's disease in the Portuguese water dog. *BMC Vet Res* 2006; 2: 15-21.
- Hughes AM, Nelson RW, Famula TR, et al. Clinical features and heritability of hypoadrenocorticism in Nova Scotia duck tolling retrievers: 25 cases (1994-2006). *J Am Vet Med Assoc* 2007; 231: 407-412.
- Oberbauer A, Benemann KS, Belanger JM, et al. Inheritance of hypoadrenocorticism in bearded collies. *Am J Vet Res* 2002; 63: 643-647.
- Kelch WJ, Smith CA, Lynn RC, et al. Canine hypoadrenocorticism (Addison's disease). *Comp Contin Educ* 1998; 20: 921-935.
- Peterson ME, Kintzer PP, Kass PH. Pretreatment clinical and laboratory findings in dogs with hypoadrenocorticism: 225 cases. *J Am Vet Med Assoc* 1996; 208: 85-91.
- Medinger TL, Williams DA, Bruyette DS. Severe gastrointestinal tract hemorrhage in three dogs with hypoadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc* 1993; 202: 1869-1872.
- Saito M, Olby NJ, Obledo L, et al. Muscle cramps in two standard poodles with hypoadrenocorticism. *J Am Anim Hosp Assoc* 2002; 38: 437-443.
- Langlais-Burgess L, Lumsden JH, Mackin A. Concurrent hypoadrenocorticism and hypoalbuminemia in dogs: A retrospective study. *J Am Anim Hosp Assoc* 1995; 31: 307-311.
- Adamantos S, Boag A. Total and ionized calcium concentrations in dogs with hypoadrenocorticism. *Vet Rec* 2008; 163: 25-26.
- Thompson AL, Scott-Moncrieff JC, Anderson JD, et al. Comparison of classic hypoadrenocorticism with glucocorticoid-deficient hypoadrenocorticism in dogs: 46 cases (1985-2005). *J Am Vet Med Assoc* 2007; 230: 1190-1194.
- Lifton SJ, King LG, Zerbe CA: Glucocorticoid Deficient Hypoadrenocorticism in Dogs: 18 Cases (1986-1995). *J Am Vet Med Assoc* 1996; 209: 2076-2081.
- Adler JA, Drobotz KJ, Hess RS, et al. Abnormalities of serum electrolyte concentrations in dogs with hypoadrenocorticism. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 1168-1173.
- Melián C, Stefanacci J, Peterson ME, et al. Radiographic findings in dogs with naturally-occurring primary hypoadrenocorticism. *J Am Anim Hosp Assoc* 1999; 35: 208-212.
- Hoerauf A, Reusch C. Ultrasonographic evaluation of the adrenal glands in six dogs with hypoadrenocorticism. *J Am Anim Hosp Assoc* 1999; 35: 214-218.
- Lennon EM, Boyle TE, Hutchins RG, et al. Use of basal serum or plasma cortisol concentrations to rule out a diagnosis of hypoadrenocorticism in dogs: 123 cases (2000-2005). *J Am Vet Med Assoc* 2007; 231: 413-416.
- Lathan P, Moore GE, Zambon S, et al. Use of a low dose ACTH stimulation test for diagnosis of hypoadrenocorticism in dogs. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 1070-1073.
- Javardi S, Galac S, Boer P, et al. Aldosterone-to-renin and cortisol-to-adrenocorticotrophic hormone ratios in healthy dogs and dogs with primary hypoadrenocorticism. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 556-561.
- Kintzer PP, Peterson ME. Treatment and long-term follow up of 205 dogs with hypoadrenocorticism. *J Vet Intern Med* 1997; 11: 43-49.
- Melian C, Peterson ME. Diagnosis and treatment of naturally occurring hypoadrenocorticism in 42 dogs. *J Small Anim Pract* 1996; 37: 268-275.

Гиперкальциемия собак и кошек: принципы диагностики и лечения



Жоау Фелипе де Брито Гальвау, MV

Государственный университет штата Огайо, г. Коламбус, штат Огайо, США

Доктор Гальвау окончил Бразильский федеральный университет в штате Минас-Жерайс в 2004 году.

В течение года проходил резидентуру по терапии мелких животных в университете UNESP (штат Сан-Паулу, Бразилия), после чего завершил постдипломную клиническую практику в Университете штата Висконсин и получил лицензию ветеринарного специалиста образца США. Завершил интернатуру по терапии мелких животных в Университете Пердью и в настоящее время проходит резидентуру по внутренним болезням животных в Государственном университете штата Огайо. Область его научных интересов — в первую очередь, нарушения обмена кальция (в частности идиопатическая гиперкальциемия) и первичный гиперпаратиреоз.



Деннис Шу, DVM, Dipl. ACVIM

Государственный университет штата Огайо, г. Коламбус, штат Огайо, США

Профессор Деннис Шу окончил Мичиганский государственный университет в 1972 году. Проходил

постдипломную практику в Ветеринарной ассоциации Южного Уэймута и резидентуру по внутренним болезням и нефрологии животных в Ветеринарном центре Нью-Йорка. Начал практиковать в ветеринарном консультативном центре Государственного университета Огайо с 1975 года. Специализируется преимущественно в области изучения нарушений метаболизма кальция (идиопатическая гиперкальциемия у кошек), лечения острой почечной недостаточности и вторичных нарушений функции почек при гиперпаратиреозе, а также расстройств функции нижних мочевыводящих путей у кошек.



Патриция Шенк, DVM, PhD

Мичиганский государственный университет, г. Лансинг, США

Доктор Шенк получила степени магистра и доктора ветеринарной медицины в Университете штата Иллинойс. Защитила диссертацию на при-

своение степени доктора естественных наук (PhD) по теме «Биохимия жиров» в Университете штата Флорида. Работала в Департаменте сельского хозяйства США, а затем — в Государственном университете штата Огайо, где заинтересовалась исследованиями кальциевого обмена. В 2001 году заняла должность на кафедре эндокринологии Диагностического центра здоровья людей и животных (ДСРАН) при Мичиганском государственном университете. Область ее научных интересов включает диагностику нарушений обмена кальция и жиров, идиопатическую гиперкальциемию у кошек и гиперлипидемию у собак.

♦ Введение

Кальций выполняет в организме млекопитающих большое количество экстра- и внутриклеточных функций, а также является основным компонентом скелета. В лабораторной практике наиболее часто определяют общий кальций (tCa). По организму циркулируют три фракции кальция: ионизированная, комплексная (связанная с фосфатным, бикарбонатным и другими радикалами неорганических соединений), а также связанная с белками (1). У здоровых собак на долю ионизированного, комплексного и протеин-связанного кальция приходится 55%, 10% и 35% всего кальция, содержащегося в сыворотке крови, соответственно (2). У кошек соотношение этих фракций почти такое же (3). Фракция ионизированного кальция (iCa) проявляет наибольшую биологическую активность и поэтому служит «золотым стандартом» оценки обеспеченности организма данным макроэлементом.

→ КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

- Чтобы с уверенностью констатировать наличие у собаки или кошки гиперкальциемии, необходимо определять концентрацию в крови ионизированного кальция.
- У собак наиболее частой причиной гиперкальциемии являются опухоли.
- Первичный гиперпаратиреоз может проявляться у клинически здоровых собак хроническими гиперкальциемией и гипофосфатемией.
- У клинически здоровых кошек хроническая гиперкальциемия наиболее часто носит идиопатический характер.

Регуляция содержания кальция в сыворотке крови носит комплексный характер: в ней принимают совместное участие паратгормон, метаболиты витамина D и кальцитонин (4). Паратгормон обеспечивает эту функцию следующим образом. Когда концентрация ионизированной фракции кальция снижается, в клетках паратитовидной железы усиливается синтез этого гормона. Они выделяют паратгормон в кровь, а тот повышает концентрацию кальция в крови посредством различных механизмов. Он также индуцирует фосфатурию, которая приводит к уменьшению концентрации фосфора в сыворотке крови.

Кальцитонин — наименее активный участник регуляции метаболизма кальция. Он необходим преимущественно для снижения интенсивности гиперкальциемии, возникающей вслед за приемом богатой кальцием пищи.

При гиперкальциемии большое значение имеет процесс взаимодействия кальция с фосфором. Всякий раз, когда концентрация фосфора в крови поднимается выше уровня 70 мг/дл, возникает гиперфосфатемия, что, в свою очередь, влечет за собой минерализацию тканей. Это критично, поскольку в наибольшей степени минерализации подвержены такие мягкие ткани, как почки, желудок и кровеносная система.

❖ Диагностические тесты, применяемые для оценки метаболизма кальция

Общий кальций сыворотки крови

Рутинное биохимическое исследование сыворотки крови предусматривает определение концентрации общего кальция. Обычно с этой целью применяют колориметрический метод. При гиперлипидемии и гемолизе данный метод может давать ложноположительный результат. Хотя ионизированный кальций является биологически активной фракцией, многие клиницисты считают, что на основании данных о концентрации общего кальция в сыворотке крови можно оценить величину его ионизированной фракции. Формулу, которой пользуются в медицине для корректировки величины общего кальция по концентрации альбумина или общего протеина в сыворотке крови, не рекомендуется применять для собак и кошек: в разных опытах установлено, что эти показатели плохо коррелируют у мелких домашних животных, что может стать причиной неправильной постановки диагноза (5, 6).

Ионизированный кальций сыворотки крови

Концентрация ионизированного кальция в крови служит более надежным индикатором патологических процессов. Его определяют в сыворотке или гепаринизированной плазме крови.

Примечание: использование для получения плазмы крови этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) неприемлемо, поскольку этот антикоагулянт вызывает неспецифическое снижение концентрации ионизированного кальция. Для получения более точных результатов пробы крови следует брать и обрабатывать в анаэробных

условиях, поскольку при контакте сыворотки крови с кислородом воздуха может уменьшаться величина ионизированной фракции кальция (7). В ряде лабораторий применяют формулы пересчета результатов определения концентрации ионизированной фракции кальция, учитывающие специфические различия pH крови разных видов животных.

Паратгормон

Анализ цельной крови обеспечивает точное определение концентрации паратгормона. Можно исследовать также пробы сыворотки и плазмы крови, однако их следует хранить в преаналитический период в холодильнике или в морозильной камере. Концентрацию паратгормона и фракции ионизированного кальция определяют одновременно.

Родственный паратгормону протеин

Родственный паратгормону протеин — гормон, секретируемый рядом злокачественных опухолей. Он способен связываться с рецепторами клеток почек и костного мозга, распознающими паратгормон, что ведет к возникновению так называемой «злокачественной» гиперкальциемии. Родственный паратгормону протеин разрушается быстрее, чем сам паратгормон. В то же время он лучше сохраняется в плазме крови, полученной с помощью этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА), чем в сыворотке (собственные неопубликованные данные). Отделенную от эритроцитов плазму крови следует хранить до начала проведения исследований в замороженном виде.

Метаболиты витамина D

Метаболиты витамина D химически идентичны у всех видов животных. Концентрация 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови служит хорошим индикатором уровня всасывания витамина D в пищеварительном тракте. Для определения этого показателя лучше исследовать сыворотку крови или плазму, отделенную от форменных элементов крови. Однако предназначенные для исследования пробы следует защищать от воздействия света, чтобы предотвратить разрушение витамина D. Кальцитриол (1,25-дигидроксивитамин D) является активным метаболитом витамина D, но, к сожалению, не во всех лабораториях есть возможность для проведения такого анализа.

❖ Клинические признаки

У собак гиперкальциемия наиболее часто проявляется полиурией/полидипсией, апатией и слабостью, но у разных животных существуют значительные индивидуальные особенности подобных клинических проявлений независимо от тяжести гиперкальциемии. Считается, что полиурия/полидипсия чаще проявляется на ранних стадиях гиперкальциемии, но у кошек такое случается не часто, поскольку они способны концентрировать мочу в большей степени, чем собаки. Возникающие одновременно с гиперкальциемией изменения концентрации других электролитов и нарушения функций органов накладывают свой отпечаток на характер клинических признаков и патоморфологических поражений, а также результаты лабораторных исследований. При гиперкальциемии степень выраженности клинических признаков и патомор-

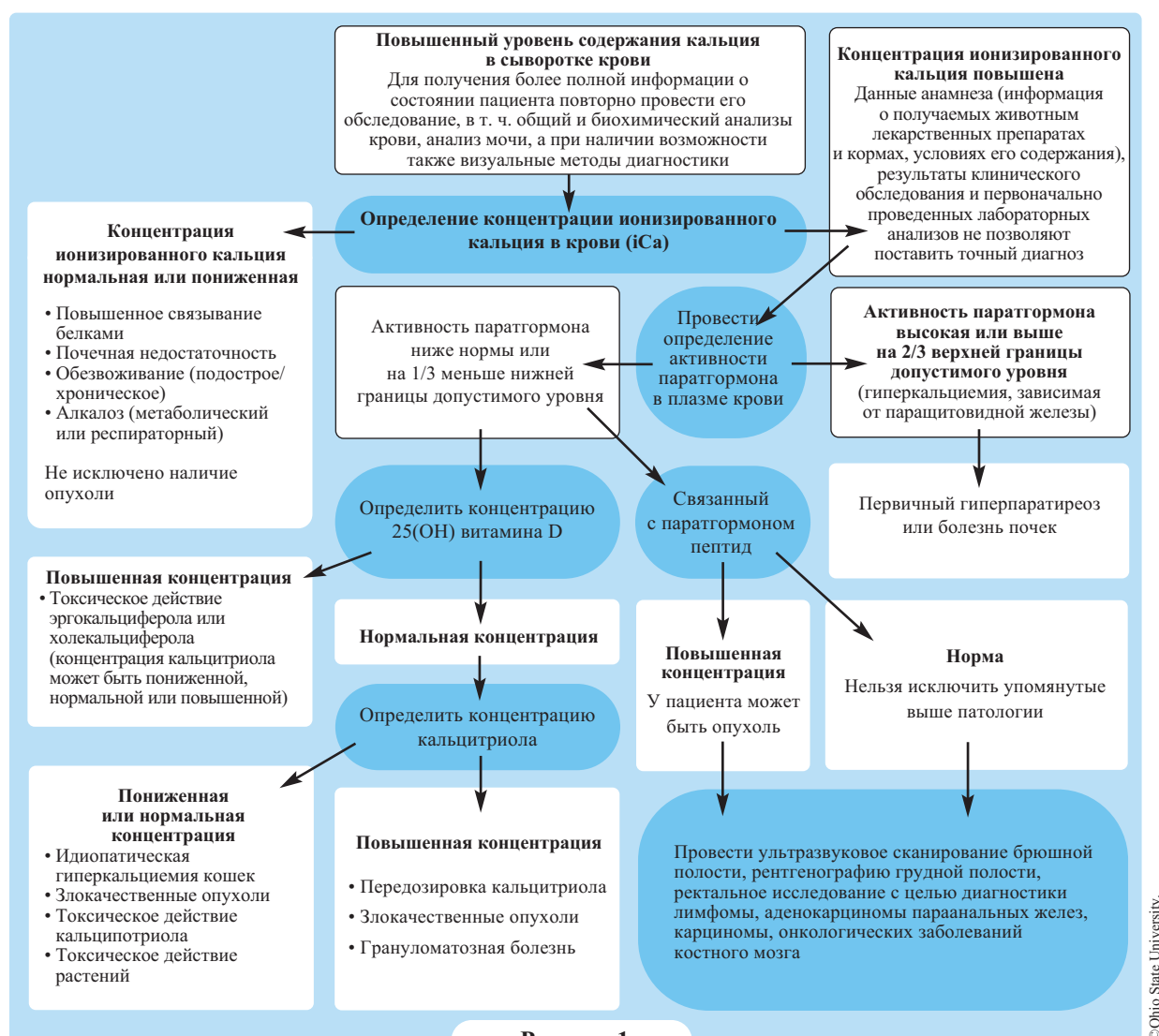


Рисунок 1

©Ohio State University.

Схема клинического обследования мелких домашних животных при заболеваниях, сопровождающихся в начальный период развития повышением концентрации в крови ионизированного кальция

фологических поражений зависит не только от тяжести гиперкальциемии, но также и от уровня ее развития и продолжительности. Например, у собак с повышенной в равной мере концентрацией кальция в крови могут проявляться различные клинические нарушения. Первичный гиперпаратиреоз может клинически проявляться у собак только полиурией/полидипсией, в то время как при лимфоме или аденокарциноме параанальных желез к числу наиболее выраженных клинических нарушений, ассоциированных с гиперкальциемией, относятся рвота, анорексия и полиурия/полидипсия, несмотря на то, что в обоих случаях гиперкальциемия одинаково выражена. Симптоматика гиперкальциемии у кошек весьма вариабельна: в одних случаях животные остаются клинически здоровыми, в других она бывает очень тяжелой, однако в обоих случаях клинические нарушения возникают неожиданно и часто остаются незамеченными владельцами. Клиническая картина у разных животных носит индивидуальный характер; она может быть ассоциирована с одной или несколькими системами органов. Клинические признаки бывают неспецифическими (например, сонливость, анорексия) или ассоциированными с нарушения-

ми функционального состояния мочевой (полиурия/полидипсия, дегидратация, гематурия/поллакиурия/дизурия в комплексе с клиническими проявлениями мочекаменной болезни), пищеварительной (рвота, запор), нервной и мышечной (судороги, слабость) или сердечно-сосудистой (аритмия) систем. У кошек с первичным гиперпаратиреозом при пальпации паращитовидной железы обнаруживают кистозные узелки.

Дифференциальная диагностика, клиническое обследование и лечение

В Таблице 1 приведен перечень причин повышения концентрации кальция в крови выше нормального физиологического уровня (гиперкальциемии). Выделение различных категорий гиперкальциемии — кратковременной и персистентной, патологической и непатологической, легкой и тяжелой, прогрессирующей и статичной, острой и хронической — помогает определить причину такого электролитного нарушения гомеостаза организма.

Таблица 1

Дифференциальная диагностика заболеваний, сопровождающихся гиперкальциемией (20)

Непатологические причины	Кратковременно действующие причины
<ul style="list-style-type: none"> • Пробы крови брали у животных не на «голодный желудок» (минимальное повышение концентрации кальция) • Физиологические особенности активного роста молодых животных • Ошибка лабораторного анализа • Ошибка маркировки проб (исследована кровь другого животного) • Гиперлипидемия 	<ul style="list-style-type: none"> • Сгущение крови • Гиперпротеинемия • Сильное переохлаждение (редко)
Патологические или сопутствующие длительно действующие причины	
<p>Ассоциированные с паращитовидной железой</p> <ul style="list-style-type: none"> • Первичный паратиреоз <p>Несвязанные с паращитовидной железой</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ассоциированные со злокачественными опухолями <ul style="list-style-type: none"> - Лимфома (часто) - Аденокарцинома параанальных апокриновых желез (часто) - Множественная миелома - Метастатические опухоли костного мозга (редко) - Другие опухоли • Идиопатическая гиперкальциемия • Гипоадренокортицизм • Почечная недостаточность • Гипервитаминоз D <ul style="list-style-type: none"> - Ятрогенные причины - Домашние растения (содержащие кальцитриол и/или гликозиды: <i>Cestrum diurnum</i>, <i>Solanum malocoxylon</i>, <i>Triestum flavescens</i>) - Родентициды (холекальциферол) - Антипсориазные кремы/мази (с кальципотриолом/кальцитриеном) • Гранулематозная болезнь <ul style="list-style-type: none"> - Бластомикоз, шистозомоз, панникулит, инъекционная гранулема, стерильный дерматит • Незлокачественные патологические изменения скелета (не часто) <ul style="list-style-type: none"> - Остеомиелит (бактериальный или микозный) - Гипертрофическая остео дистрофия - Имобилизационный остеопороз • Чрезмерное получение животным кальций-содержащих средств, связывающих фосфор • Чрезмерное обогащение рациона карбонатом кальция • Токсическое действие изюма/винограда • Лечение кальциноза кожи диметилсульфоксидом 	

Персистентная патологическая гиперкальциемия наиболее часто сопутствует злокачественным опухолям, особенно у собак (ее регистрируют более чем в 50% случаев). Раньше ветеринарные специалисты считали, что чаще всего гиперкальциемия возникает у кошек при хронической почечной недостаточности, а второе место в рейтинге ее наиболее частых причин занимают злокачественные опухоли (8). В настоящее время стало ясно, что первое место в таком списке должны занимать идиопатические причины, затем следуют хроническая почечная недостаточность и злокачественные опухоли (9). К числу других спорадических причин гиперкальциемии относятся гипоадрено-

кортицизм, первичный гиперпаратиреоз, гипервитаминоз D и воспалительные заболевания. Этиологически не связанная с паращитовидной железой гиперкальциемия встречается у собак и кошек довольно часто. Обычно бывает трудно определить причину гиперкальциемии у животных с легкой или кратковременной гиперкальциемией.

Важно убедиться в том, что первоначально выявленная у пациента гиперкальциемия сохраняется или возникает у него регулярно (**Таблица 1 и Рисунок 1**). Наиболее вероятную причину гиперкальциемии определяют на основании анализа данных анамнеза и результатов клинического обследования, но если этого сделать не удастся, то прибегают к рентгенографии и/или ультразвуковому сканированию грудной и брюшной полостей. Кроме того, рекомендуется провести биохимический анализ крови для оценки функционального состояния паращитовидной железы (с этой целью определяют концентрацию в плазме крови паратормона, связанного с паратормоном пептида и 25(OH) витамина D).

На первом этапе диагностических исследований определяют, имеется ли этиологическая связь гиперкальциемии с патологиями паращитовидной железы или концентрация кальция повысилась в крови вне зависимости от состояния и деятельности данного органа (в норме при гиперкальциемии в паращитовидной железе снижается интенсивность образования паратормона).

Для постановки диагноза полезным может быть ультразвуковое сканирование области шеи. Однако если оно не выявит увеличения паращитовидной железы, то это не может стать основанием для исключения того, что состояние данной железы стало причиной гиперкальциемии. При гиперкальциемии, возникшей независимо от деятельности паращитовидной железы, последняя не увеличивается и даже может быть атрофирована в такой степени, что ее не удастся обнаружить (такое случается при злокачественных опухолях и персистентном гипервитаминозе D). Определение концентрации в крови связанного с паратормоном пептида предоставляет важную в диагностическом отношении информацию при подозрении на наличие у животного злокачественных опухолей, но результаты данного анализа служат лишь подтверждением подобного диагноза, а не его основой. Информация о содержании в крови 25-гидроксивитамина D позволяет выявлять чрезмерное потребление животным холекальциферола и эргокальциферола, а измерение концентрации 1,25-дигидроксивитамина D (кальцитриола) необходимо при подозрении относительно того, что причиной гиперкальциемии стало чрезмерное поступление в организм кальцитриола (но это случается довольно редко). Пациентам с цитопенией, если ее причина не установлена, необходимо провести анализы биоптатов костного мозга. Иногда возникает необходимость в обследовании всех костей скелета, даже тех, пальпация которых не сопряжена с болевой реакцией (например, такое случается при множественной миеломе).

Выбор средств и методов лечения зависит от тяжести симптоматики, причин и степени выраженности гиперкальциемии. При этом необходимо учитывать, насколько быстро развивается гипергликемия (если этот процесс еще продолжается), сочетается ли она с гиперфосфатемией, значительными нарушениями кислотно-щелочного

Таблица 2

Лечение гиперкальциемии (21)

Лечение	Дозировка	Показания для применения	Комментарии
0,9%-ный раствор NaCl	100–125 мл/кг массы тела/день, внутривенно	Умеренная и тяжелая гиперкальциемия	Противопоказан при застойной сердечной недостаточности и гипертензии
Фуросемид	1–4 мг/кг массы тела с интервалом в 8–12 ч, внутривенно (при постоянной скорости вливания — 0,2–1 мг/кг массы тела/ч), подкожно, перорально	Умеренная и тяжелая гиперкальциемия	Перед применением препарата необходимо повысить объем циркулирующей крови
Преднизон/преднизолон	1–2,2 мг/кг массы тела, перорально, подкожно и внутривенно с интервалом в 12 ч	Умеренная и тяжелая гиперкальциемия	Применение данного препарата до того, как будет установлена этиология болезни, может затруднить постановку окончательного диагноза
Дексаметазон	0,1–0,22 мг/кг массы тела, внутривенно или подкожно с интервалом в 24 ч		
Кальцитонин	4–6 МЕ/кг массы тела, подкожно с интервалом в 8–12 ч	Токсическое действие передозировки витамина D	Эффект может быть краткосрочным. Может возникнуть рвота
Алендронат	5–20 мг/кошку/нед., перорально.	Идиопатическая гиперкальциемия.	Препарат дают на голодный желудок и предоставляют воду в неограниченном количестве, чтобы у животного не возник эзофагит
	1–4 мг/кг массы тела, перорально с интервалом в 48–72 ч	Не поддающийся лечению первичный гиперпаратиреоз	
Памидронат	1,3–2,0 мг/кг массы тела в 150 мл 0,9%-го раствора хлорида натрия посредством внутривенного вливания в течение 2 ч. Можно повторить вливание через 1–3 недели	Умеренная и тяжелая гиперкальциемия	Очень дорогой препарат. Сообщалось о спорадических случаях, когда он вызывал у кошек острую почечную недостаточность
Бикарбонат натрия	1–4 мэкв/кг массы тела, медленно внутривенно	Тяжелая, угрожающая жизни гиперкальциемия	Требует тщательного контроля. Быстро начинает действовать после введения
Кальцитриол	Ударная доза — 15–20 нг/кг массы тела, перорально с интервалом в 12 ч. Поддерживающая доза — 5 нг/кг массы тела, перорально с интервалом в 12 ч	Предварительное лечение перед проведением паратиреоидэктомии для профилактики послеоперационной гипокальциемии	Период полувыведения из организма — 3–5 дней. Лечение начинают с введения препарата в ударной дозе; препарат можно применять за 2–3 дня до хирургической операции

равновесия, функционального состояния почек и головного мозга. Быстрый рост концентрации кальция в крови, что наиболее характерно для злокачественных опухолей и гипервитаминоза D, диктует необходимость в более интенсивной терапии.

Нет общей схемы лечения, которая была бы в одинаковой степени эффективной при гиперкальциемии, вызванной разными причинами (Таблица 2). Окончательная цель лечения должна состоять в устранении причины, вызвавшей повышение концентрации кальция в крови, но это возможно далеко не всегда. Поддерживающую терапию проводят для обеспечения выделения с мочой избытка кальция и предотвращения его резорбции из костей. Вначале применяют парентеральную жидкостную терапию для устранения обезвоживания организма (поскольку сгущение крови ведет к повышению концентрации в ней ионизированного кальция). Затем при наличии у пациента персистентной тяжелой гиперкальциемии применяют фуросемид.

Примечание: фуросемид никогда нельзя назначать пациентам с выраженным обезвоживанием или перед внутривенными вливаниями жидкостей.

Глюкокортикостероидные препараты — это средства лечения гиперкальциемии «второго эшелона»: ими пользуются в тех случаях, когда упомянутые выше препараты не дали ожидаемого эффекта. Они способны снижать тяжесть персистентной гиперкальциемии у пациентов с лимфомой (благодаря цитолизу), множественной миеломой, гипoadренокортицизмом, гипервитаминозом D и грануломатозом, но при гиперкальциемии, вызванной другими причинами, они малоэффективны. Кроме того, лучше не применять стероидные препараты до тех пор, пока не будет поставлен окончательный диагноз. В то же время может возникнуть необходимость их применения для контроля гиперкальциемии на протяжении длительного времени при идиопатической гиперкальциемии кошек, при которой диетотерапия неэффективна.

На третьем этапе лечения для контроля гиперкальциемии используют бифосфанаты. Эти препараты индуцируют уменьшение количества и активности остеокластов. Их применяют кошкам с хронической идиопатической гиперкальциемией, для которых диетотерапия оказалась неэффективной, а также после проведения жидкостной терапии животным с тяжелой гиперкальциемией, сочетающейся

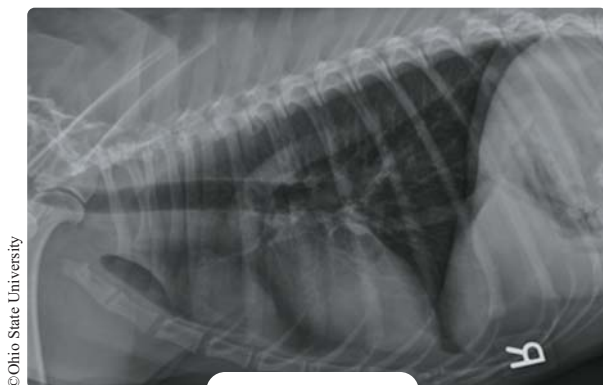


Рисунок 2

Рентгенографическое исследование правой половины грудной клетки (латеральная проекция) собаки с Т-клеточной лимфомой средостения

ся с обезвоживанием, гипервитаминозом D и ростом злокачественных опухолей, хирургическое удаление и химиотерапия которых оказались неэффективными. Авторы настоящей статьи с успехом применяют бифосфонаты для снижения концентрации кальция в крови животных с аденокарциномой параанальных желез.

Гиперкальциемия, ассоциированная со злокачественными опухолями

Наиболее частая причина гиперкальциемии собак — опухоли. Возникающую при онкологических заболеваниях гиперкальциемию делят на 2 типа: злокачественную гуморальную и местную остеолитическую. Последняя возникает в результате развития злокачественных опухолей гемопозитической системы в костном мозге, что сопровождается местным образованием факторов, вызывающих резорбцию костей (наиболее часто это происходит при множественной миеломе и лимфоме). Из числа причин злокачественной гуморальной гиперкальциемии у собак наиболее значимы костные метастазы Т-клеточной лимфомы (чаще всего первичный рост этой опухоли отмечают в средостении, **Рисунок 2**) и аденокарциномы параанальных апокриновых желез (**Рисунок 3**). Последнее из упомянутых онкологических заболеваний может сопровождаться симптоматикой, ассоциированной с гиперкальциемией (полидипсия/полиурия, анорексия и слабость), непосредственно опухолью, развивающейся в промежности (ложные болезненные позывы к дефекации, лентовидные фекалии, сильный неприятный запах, припухлость в области локализации новообразования), а также метастазами в околопоясничной области и других более отдаленных частях тела. Кроме того, злокачественную гуморальную гиперкальциемию регистрируют у собак с тимомой, миеломой, меланомой и карциномой легких, поджелудочной, щитовидной и молочной желез, кожи, носовой полости, клитора и мозгового вещества надпочечников. Концентрация родственного паратгормону протеина бывает наиболее высокой у собак с аденокарциномой параанальных апокриновых желез и карциномой, ассоциированной со злокачественной гуморальной гиперкальциемией. Лимфома и чешуйчато-клеточная карцинома — две злокачественные опухоли, наиболее часто вызывающие гиперкальциемию у кошек (8).

Примечание: первичные опухоли костей обычно не вызывают у собак и кошек гиперкальциемию.



Рисунок 3

Ультразвуковое сканирование околопоясничной области собаки с метастазами аденокарциномы параанальных желез

Хроническая почечная недостаточность

У собак и кошек с хронической почечной недостаточностью спорадически возникает гиперкальциемия. Большинство животных сохраняют при данной патологии нормальную концентрацию ионизированного кальция в крови. Следует иметь в виду, что гиперкальциемия не только возникает как следствие хронической почечной недостаточности, но и сама вызывает почечную недостаточность. При хронической почечной недостаточности 11% собак (6) и 11,5% (10)–58% (11) кошек (в зависимости от особенностей обследуемых групп животных) имеют повышенный общий уровень содержания кальция в крови, но нормальную концентрацию ионизированного кальция. Частота повышения содержания общего кальция в крови возрастает при тяжелой азотемии и у собак обычно коррелирует с уровнем образования комплексной фракции кальция (12). Негативное влияние гиперкальциемии проявляется только тогда, когда повышается концентрация ионизированного кальция, что указывает на необходимость определять последнюю у пациентов с хронической почечной недостаточностью.

Идиопатическая гиперкальциемия кошек

В течение последних 20 лет произошла переоценка значения идиопатической гиперкальциемии кошек — ее стали считать одной из наиболее распространенных форм гиперкальциемии этого вида животных. У большинства кошек (немногим более чем у 50%) данная патология клинически ничем не проявляется, а в остальных случаях она может сопровождаться снижением массы тела, болезнью воспаленной кишки, хроническим запором, рвотой и анорексией. Уролиты (обычно оксалаты) обнаруживают приблизительно у 15% кошек с гиперкальциемией. Возраст пораженных ей животных варьирует от 0,5 до 20 лет, причем большую их часть составляют длинношерстные кошки. В типичных случаях в сыворотке крови повышается концентрация ионизированного кальция, родственного паратгормону протеин отсутствует, активность паратгормона, содержание в сыворотке крови ионизированного магния и 25-гидроксивитамина D сохраняются на нормальных физиологических уровнях. Концентрация кальцитриола в сыворотке крови обычно также остается на нормальном физиологическом уровне или слегка понижается.

Специфическое лечение идиопатической гиперкальциемии кошек невозможно, поскольку ее патогенез остается неизу-

ченным. Повышение содержания клетчатки в рационе способствовало в ряде случаев снижению концентрации кальция в сыворотке крови. Такой тип рациона может снижать абсорбцию кальция в кишечнике вследствие уменьшения времени транзита, однако, скорее всего, влияние клетчатки в данном случае носит более комплексный характер и зависит от ее типа и количества. Готовые корма с высоким содержанием клетчатки обычно обогащают большим количеством кальция, поэтому невозможно объяснить эффективность их применения при идиопатической гиперкальциемии кошек содержанием этого макроэлемента. В качестве альтернативного подхода к диетотерапии переводили кошек с идиопатической гиперкальциемией на корма, предназначенные для животных с болезнями почек. В ряде случаев с их помощью удалось нормализовать содержание кальция в сыворотке крови. Такие корма обычно содержат мало кальция и фосфора, они имеют щелочную или реже слабо кислую pH, чем отличаются от обычных поддерживающих рационов. Кислые корма обеспечивают большую биодоступность ионизированного кальция и усиливают его абсорбцию в кишечнике. Они также повышают резорбцию кальция из костей, что также способствует возникновению гиперкальциемии. В некоторых случаях, когда тот или иной вариант диетотерапии первоначально привел к снижению концентрации кальция в сыворотке крови, с течением времени вновь возникает рецидив гиперкальциемии. Тем животным, для которых диетотерапия оказалась неэффективной, назначают курс лечения преднизолоном (в дозе 5–20 мг/кошку/день). Такое лечение бывает эффективным, хотя нередко нормализация концентрации кальция в крови носит временный характер и может даже в условиях применения преднизолона в максимальных допустимых дозах вновь повысится выше нормального физиологического уровня. Кроме того, рекомендуется давать кошкам перорально препараты бисфосфоната, например алендронат. Авторы настоящей публикации на собственном опыте убедились в эффективности применения алендроната при длительном лечении идиопатической гиперкальциемии кошек (13) и считают его препаратом выбора при данной патологии. Обычно кошкам назначают его в дозе 10 мг/нед., хотя для некоторых животных ее целесообразно увеличивать до 20 мг/нед. (Таблица 2). Концентрацию ионизированного кальция в сыворотке крови животных следует определять при таком лечении вначале с интервалом в 2–3 недели, затем ежемесячно, после этого 1 раз в 2–3 месяца и, наконец, с интервалом в 4–6 месяцев до тех пор, пока этот показатель не стабилизируется в границах физиологической нормы. Принимая во внимание, что лечение людей алендронатом сопряжено с риском возникновения воспаления и стриктур пищевода, ветеринарные специалисты рекомендуют увлажнять водой губы кошек перед дачей препарата — это предотвращает застревание таблеток в пищеводе животных, снижая риск упомянутых осложнений. Следует, однако, отметить, что ни одного документированного случая эзофагита у кошек, которых лечили алендронатом, не описано. Для достижения максимальной абсорбции препарата из пищеварительного тракта рекомендуется давать его кошкам по утрам на голодный желудок, а корм им дают через 2 часа.

Гипоадренкортицизм

На основании оценки концентрации ионизированного кальция в крови многие специалисты считают эту эндокринопатию второй по значимости причиной гиперкаль-

циемии у собак. Однако если в качестве критерия брать концентрацию в сыворотке крови общего кальция, то гипоадренкортицизм обнаруживают только у 5% животных с гиперкальциемией (14). Гипоадренкортицизм редко диагностируют у кошек. У собак выявляют корреляцию между выраженностью гиперкальциемии и гиперкальциемии, когда концентрация калия в сыворотке крови становится выше 6,0–6,5 мэкв/л. В типичных случаях эндокринопатии у собак выявляют значительно чаще ацидоз, азотемию и гиперкальциемию, чем при ее атипичном проявлении (15). Концентрация общего кальция в сыворотке крови животных с такой патологией быстро нормализуется в течение 1–2 дней после введения кортикостероидных препаратов, а внутривенная жидкостная терапия дает такой же эффект в течение нескольких часов. Наличие гипоадренкортицизма необходимо исключать каждый раз, когда у собак и кошек обнаруживают гиперкальциемию, поскольку клинические проявления гиперадренкортицизма и гиперкальциемии бывают сходными.

Гипервитаминоз D

Гипервитаминоз D, возникший в результате поедания животными холекальциферол-содержащих родентицидов, обычно сопровождается развитием в течение 24 часов гиперкальциемии (обычно тяжелой) и гиперфосфатемии (ее тяжесть варьирует от легкой до умеренной). В результате происходит интенсивная минерализация мягких тканей. Азотемию первоначально отсутствует, но она может проявиться в течение 72 часов после поедания родентицида. На фоне таких изменений гиперкальциемия приводит к возникновению поражений почек. Больные псы и кошки нередко применяют для топикальной обработки поражений кожи мази с кальципотриеном. Слизование собаками и кошками таких мазей в большом количестве может вызвать у них гиперкальциемию. Токсическое действие кальципотриена проявляется повышением концентрации в сыворотке крови фосфора, общего и ионизированного кальция, а также развитием в большинстве случаев почечной недостаточности. Через несколько дней тяжесть гиперкальциемии обычно уменьшается, реже повышенное содержание кальция в крови сохраняется на протяжении нескольких недель и даже месяцев. Поедание мелкими домашними животными ядовитых растений, содержащих гликозиды кальцитриола, также могут вызвать гиперкальциемию. Определение в сыворотке крови концентрации 25-гидроксивитамина D позволяет подтвердить наличие у пациента гипервитаминоза D, возникшего в результате воздействия на их организм холекальциферола/эргокальциферола, но не приемлемо для диагностики гиперкальциемии, вызванной метаболитами витамина D.

Первичный гиперпаратиреоз

Первичный гиперпаратиреоз редко становится причиной гиперкальциемии у собак и еще реже у кошек. Он возникает в результате чрезмерно интенсивной секреции щитовидной железой паратгормона. Данная эндокринопатия часто сопровождается гипофосфатемией. В большинстве случаев причиной первичного гиперпаратиреоза бывает аденома паращитовидных желез (16). Однако в недавно опубликованной статье (17) высказано предположение относительно того, что у мелких домашних животных часто встречается гиперплазия паращитовидных желез, которую трудно отличить от аденомы. С помощью ультразвукового сканирова-

ния шеи можно обнаружить локализацию поражений в этом органе. Ситуацию, когда железы атрофированы или их ширина не превышает 2 мм, считается нормальной. Когда ширина желез колеблется от 2 до 4 мм, то такое состояние считают пограничным между нормой и патологией (обычно это бывает вызвано гиперплазией, особенно если поражено несколько желез). Большее увеличение ширины желез (> 4 мм) характерно для аденомы (18). Клинические признаки, ассоциированные с гиперкальциемией (полиурия/полидипсия, сонливость, слабость), как правило, носят легкий характер, а у большинства пораженных собак они вообще отсутствуют. Приблизительно у 30% пациентов с первичным гиперпаратиреозом обнаруживают содержащие кальций уrolиты и инфекции мочевого тракта (16). При исследовании сыворотки крови отмечают повышение концентрации ионизированного кальция и активности паратгормона в сравнении с выраженностью гиперкальциемии (выявляемая концентрация ионизированного кальция может индуцировать выброс в кровь паратгормона в количестве, не превышающем среднее значение физиологической нормы). В одной из работ уровень паратгормона в крови животных оставался в пределах физиологической нормы в 73% случаев первичного гиперпаратиреоза (16). Высказывалось предположение относительно того, что собакам с большим количеством увеличенных паращитовидных желез в терапевтических целях следует удалять 3–3,5 из них. Однако в ряде случаев клинические признаки эндокринопатии не исчезают до тех пор, пока не будут удалены все паращитовидные железы. После такой хирургической операции у собак развиваются гипокальциемия и гипотиреоз, что диктует необходимость вводить им в организм на протяжении всей оставшейся жизни кальцитриол и тироксин.

В последние годы наблюдается рост частоты гиперплазии паращитовидной железы у мелких домашних животных

(неопубликованные данные автора публикации). Кроме того, у части собак имеет место эктопическая гиперплазия паращитовидных желез, которая нередко остается не диагностированной, но при отсутствии возможности резекции желез нуждается в медикаментозном лечении (например, алендронатом). Если планируется хирургическое удаление паращитовидных желез у собак с тяжелой гиперкальциемией (концентрацией общего кальция в сыворотке крови выше 18 мг/дл), то рекомендуется (19) предварительная их обработка кальцитриолом на протяжении 3–5 дней (**Таблица 2**). Хотя такая обработка может привести к кратковременному усилению гиперкальциемии, но это уменьшает выраженность послеоперационной гипокальциемии, которая обычно нуждается в интенсивном лечении. Также рекомендуется применять животным с тяжелой гиперкальциемией бисфосфонаты, снижающие в послеоперационный период выраженность гипокальциемии, которая развивается несмотря на применение кальцитриола; большую часть случаев гипокальциемии регистрируют в первые 2–6 дней (бывают случаи, когда она развивается уже через 12 часов, а также через 20 дней после операции) (19).

❖ Заключение

При гиперкальциемии рациональное лечение и прогноз зависят от вызвавшей его причины. Особенно важно знать, чем вызвана персистентная гиперкальциемия. Для установления ее этиологии необходимо следовать стандартному диагностическому алгоритму, позволяющему поставить точный диагноз и определить этиологию болезни (**Рисунок 1**). Для исключения других сходно протекающих заболеваний важно учитывать видовые особенности пациента, анамнестические данные, результаты клинического обследования и лабораторных анализов. ☺

ЛИТЕРАТУРА

1. Schenck PA, Chew DJ, Nagode, *et al.* Disorders of calcium: Hypercalcemia and Hypocalcemia In: DiBartola SP, ed. Fluid, electrolyte and acid-base disorders in small animal practice. 3rd ed. St. Louis, Mo; London: Saunders Elsevier, 2006; 122-194.
2. Schenck PA, Chew DJ, Brooks CL. Fractionation of canine serum calcium, using a micropartition system. *Am J Vet Res* 1996; 57: 268-271.
3. Schenck PA, Chew DJ, Behrend, EN. Updates on hypercalcemic disorders In: August JR, ed. Consultations in feline internal medicine. 5th ed. St. Louis: Saunders, 2006; 157-168.
4. Rosol TJ, Nagode LA, Chew DJ, *et al.* Disorders of calcium. In: DiBartola SP, ed. *Fluid Therapy in Small Animal Practice*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 2000; 108-162.
5. Schenck PA, Chew DJ. Prediction of serum ionized calcium concentration by serum total calcium measurement in cats. *Can J Vet Res* 2010; 74: 209-213.
6. Schenck PA, Chew DJ. Prediction of serum ionized calcium concentration by use of serum total calcium concentration in dogs. *Am J Vet Res* 2005; 66: 1330-1336.
7. Schenck PA, Chew DJ, Brooks CL. Effects of storage on serum ionized calcium and pH values in clinically normal dogs. *Am J Vet Res* 1995; 56: 304-307.
8. Savary KC, Price GS, Vaden SL. Hypercalcemia in cats: a retrospective study of 71 cases (1991-1997). *J Vet Intern Med* 2000; 14: 184-189.
9. Chew DJ, Schenck PA. Idiopathic hypercalcemia - what do I do?, in *Proceedings*. The North American Veterinary Conference, 2007; 732-734.
10. DiBartola SP, Rutgers HC, Zack PM, *et al.* Clinicopathologic findings associated with chronic renal disease in cats: 74 cases (1973-1984). *J Am Vet Med Assoc* 1987;190: 1196-1202.
11. Barber PJ, Elliott J. Feline chronic renal failure: calcium homeostasis in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *J Small Anim Pract* 1998; 39: 108-116.
12. Schenck PA, Chew DJ. Determination of calcium fractionation in dogs with chronic renal failure. *Am J Vet Res* 2003; 64: 1181-1184.
13. Hardy B. Alendronate treatment of idiopathic hypercalcemia in cats (unpublished observations). The Ohio State University, 2008.
14. Messinger JS, Windham WR, Ward CR. Ionized hypercalcemia in dogs: a retrospective study of 109 cases (1998-2003). *J Vet Intern Med* 2009; 23: 514-519.
15. Thompson AL, Scott-Moncrieff JC, Anderson JD. Comparison of classic hypoadrenocorticism with glucocorticoid-deficient hypoadrenocorticism in dogs: 46 cases (1985-2005). *J Am Vet Med Assoc* 2007; 230: 1190-1194.
16. Feldman EC, Hoar B, Pollard R, *et al.* Pretreatment clinical and laboratory findings in dogs with primary hyperparathyroidism: 210 cases (1987-2004). *J Am Vet Med Assoc* 2005; 227: 756-761.
17. Ham K, Greenfield CL, Barger A, *et al.* Validation of a rapid parathyroid hormone assay and intraoperative measurement of parathyroid hormone in dogs with benign naturally occurring primary hyperparathyroidism. *Vet Surg* 2009; 38: 122-132.
18. Wisner ER, Penninck D, Biller DS, *et al.* High-resolution parathyroid sonography. *Vet Radiol Ultra* 1997; 38: 462-466.
19. Feldman EC, Nelson RW. Hypercalcemia and primary hyperparathyroidism. In: Feldman EC, Nelson RW, ed. *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. 3rd ed. St. Louis, MO: WB Saunders, 2004; 660-715.
20. Modified from Schenck PA, Chew DJ. Hypercalcemia: a quick reference. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2008; 38: 449-453.
21. Adapted from DiBartola SP. Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice. 3rd ed, St Louis, 2006, Saunders.

Атипичные эндокринные заболевания собак и кошек



Гита Бенчкроун, DVM

Кембриджский университет, факультет ветеринарной медицины, г. Кембридж, Великобритания

Доктор Бенчкроун окончила Высшую школу ветеринарной медицины г. Альфора в 2004 году и до недавне-

го времени работала там же, на отделении внутренних болезней, специализируясь в области эндокринологии. В 2009 году перешла в Кембриджский университет, где в настоящее время проходит резидентуру по внутренним болезням животных.



Ден Розенберг, DVM, PhD

Высшая школа ветеринарной медицины г. Альфора, Франция

Доктор Розенберг окончил Высшую школу ветеринарной медицины г. Альфора в 1994 году, где работает и в настоящее время в должности старшего преподавателя кафедры внутренних болезней животных. Является практикующим врачом (специализируется в области незаразных внутренних болезней), а также активно участвует в научных исследованиях, посвященных проблемам эндокринологии.

❖ Введение

Некоторые эндокринопатии редко диагностируют у собак и кошек. Это может быть обусловлено двумя причинами — их низкой инцидентностью либо тем, что во многих случаях они остаются невыявленными. Чем выше осведомленность ветеринарных специалистов о таких заболеваниях, тем чаще их регистрируют. В настоящей статье приведен обзор некоторых наименее известных гормональных заболеваний собак и кошек. Мы не ставили перед собой цель детально описать эти «новые» эндокринопатии, а лишь предприняли попытку привести их краткую характеристику; речь, в первую очередь, идет о гиперальдостеронизме и акромегалии кошек, центральном несахарном диабете, карликовости, обусловленной дисфункцией гипофиза, и первичном гипопаратиреозе. Обсуждаются этиология, симптоматика, диагностика и лечение этих заболеваний.

❖ Первичный гиперальдостеронизм кошек

Первичный гиперальдостеронизм относится к числу ранее неизвестных эндокринопатий кошек. Первоначально было опубликовано краткое описание случая этого заболевания, а в настоящее время читатель может познакомиться с посвященными ему ретроспективными обзорами (1–2). В подавляющем большинстве случаев первичный гиперальдостеронизм кошек вызывают односторонние опухоли надпочечников (аденома/аденокарцинома). Однако также сообщалось о данной эндокринопатии у животных с билатеральными опухолями, смешанными опухолями коры надпочечников (одновременно секретирующими альдостерон и прогестерон) и с билатеральной гиперплазией этого органа (1). Симптомы, которыми проявляется у кошек первичный гиперальдостеронизм, бывают весьма разнообразными, что затрудняет постановку клинического диагноза. Наиболее часто проявляются слабость, вентральный заворот головы и шеи (**Рисунок 1**), полиурия/полидипсия, нарушения сердечной деятельности и зрения, обусловленные высоким артериальным давлением крови (1–2). Обнаружение у кошек артериальной гипертензии в сочетании с гипокалиемией при нормальной или повышенной концентрации натрия в крови служит веским основанием для постановки предположительного диагноза на гиперальдостеронизм. Обычно одновременно с перечисленными биохимическими изменениями крови у животных проявляется почечная недостаточность (2). Окончательный диагноз первичного гиперальдостеронизма ставят на основании результатов сопоставления концентрации альдостерона в пробах крови, взятых у кошек во время снижения содержания калия в крови ниже допустимого уровня, с базовой активностью ренина в плазме крови. Цель такого сравнительного исследования состоит в установлении независимой секреции альдостерона в клубочковой зоне коры надпочечников. Значительное снижение активности ренина в плазме крови при нормальной или повышенной концентрации

➔ КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

- ➔ Дифференциальная диагностика заболеваний кошек, сопровождающихся системной артериальной гипертензией, должна предусматривать исключение гиперальдостеронизма.
- ➔ Акромегалия относится к числу редко диагностируемых причин сахарного диабета кошек, особенно его инсулинорезистентной формы.
- ➔ На практике бывает трудно диагностировать у кошек центральный несахарный диабет.
- ➔ Карликовость собак, вызванная дисфункцией гипофиза, поддается лечению прогестинами.
- ➔ Появление катаракты позволяет с высокой степенью вероятности предполагать наличие гипопаратиреоза у мелких домашних животных с гипокальциемией.

альдостерона в сыворотке крови подтверждает наличие у пациента первичного гиперальдостеронизма (1).

При вторичном гиперальдостеронизме, который возникает вследствие низкого содержания натрия в рационе, при сердечной и почечной недостаточностях, повышение концентрации альдостерона в сыворотке крови является зеркальным отражением изменения активности ренина. К сожалению, не во всех ветеринарных лабораториях проводят определение активности ренина, что в значительной степени затрудняет постановку диагноза при вялотекущей форме болезни.

Причину возникновения первичного гиперальдостеронизма можно определить с помощью визуальных методов диагностики, позволяющих оценивать структуру надпочечников. Если у кошки обнаруживают опухоль, то предпринимают усилия для выявления метастазов в надпочечниках. Симметричное расположение долей надпочечников, имеющих обычную форму, наталкивает на предположение о наличии у животного билатеральной гиперплазии этого органа.

В большинстве случаев первичного гиперальдостеронизма наилучший терапевтический эффект обычно дает адреналэктомия (к ней прибегают при условии отсутствия метастазов опухолей в других органах). После резекции надпочечников кошки (за редким исключением, когда при проведении операции или после нее возникли осложнения) быстро выздоравливают (3, 4). Если владельцы не дают своего согласия на проведение такой хирургической операции, то прибегают к средствам паллиативной терапии, преследуя при этом две основные цели: скорректировать гипокалиемию и наладить контроль артериальной гипертензии.

Концентрацию калия в крови повышают посредством дачи животному содержащих этот макроэлемент добавок (глюконата калия: 2–6 ммоль/кошку, 2 раза в день, перорально) в сочетании со спиронолактоном (2,5–5 мг/кошку, 1–2 раза в день, перорально), если предполагается длительный курс подобного лечения. Спиронолактон является антагонистом альдостерона. При выраженной артериальной гипертензии показано применение любых снижающих давление крови препаратов (например, амлодипина в дозе 0,125–0,250 мг/кг массы тела, 1 раз в день, перорально).

❖ Акромегалия кошек

На протяжении длительного времени считали, что у кошек очень редко бывает акромегалия (5). Однако публикации последних лет изменили мнение ветеринарных специалистов по данному вопросу: их авторы установили, что акромегалия довольно часто встречается у кошек, больных диабетом (5, 6). Акромегалия возникает вследствие интенсивного роста в гипофизе опухолей, секретирующих гормон роста (5, 6). На данный момент опубликована всего одна статья, описывающая аналогичный случай у собаки. У собак акромегалия развивается вследствие чрезмерного синтеза прогестерона (чаще всего из-за повышения эндокринной активности молочной железы) (8). У кошек не отмечено породной предрасположенности к акромегалии, но чаще поражаются стареющие (в среднем возрасте около 10 лет) коты. В типичных случаях акромегалия сочетается с выраженной резистентностью к инсулину, беспричинным повы-



Рисунок 1

Общая слабость у кошки с первичным гиперальдостеронизмом

шением массы тела, клинически выраженной гипертрофической кардиомиопатией, увеличением органов брюшной полости (печени, почек, селезенки и др.), вторичным стридором гортани, обусловленным растяжением фаринго-ларингеальных связок, чрезмерным развитием нижней челюсти и неправильным ростом зубов, между которыми остаются слишком большие щели (Рисунок 2), ускоренным ростом когтей, спондилезом, артропатиями (5) и другими патологическими процессами. Также у кошек с акромегалией, возникшей вследствие роста макроаденомы гипофиза, регистрируют неврологические расстройства и нарушения поведения. Незнание перечисленных клинических нарушений, сопровождающих акромегалию и нередко проявляющихся на поздних стадиях болезни, ведет к частому не выявлению эндокринопатии. При проведении диагностических обследований следует также помнить о том, что акромегалия может протекать в относительно бессимптомной форме, при которой у больных кошек отмечают лишь клинические проявления диабета. Основу диагностики акромегалии составляет определение концентрации в крови инсулиноподобного ростового фактора-1. Он стабильнее гормона роста, поэтому не требуются строгие условия для преаналитического периода при его лабораторном анализе. Данный тест проводят многие лаборатории. Считается, что он хорошо отражает интенсивность образования в гипофизе гормона роста на протяжении, по меньшей мере, 24 часов. Тест, в котором выявляют инсулиноподобный гормон роста-1 у больных диабетом кошек, проявляет достаточно высокую чувствительность; акромегалию можно исключить, если активность инсулиноподобного фактора-1 в сыворотке крови сохранена в пределах нормальных физиологических показателей. Однако нет единого мнения среди ветеринарных специалистов относительно того, насколько специфичны его показания (6, 7, 9). Поэтому при положительном результате оценки активности инсулиноподобного фактора-1 диагноз подтверждают другими тестами, обычно компьютерной томографией или магнитно-резонансной томографией головного мозга. Применимы два способа лечения данной патологии: этиологический и паллиативный контроль резистентности к инсулину. В первом случае проводят лучевую терапию и хирургическое лечение. В настоящее время ветеринарные врачи пришли к консенсусу относительно того, что лучевая терапия наиболее эффективна (10); после ее проведения отмечают снижение потребности животных в экзогенном инсулине, замедление или прекращение роста опухолей гипофиза. Альтернативным способом лечения является хирургический, основанный на обычном или криохирургическом иссечении гипофиза (11). Исход такой операции во многом зависит от квалифи-

©National Veterinary School of Alfort

кации и опыта проводящего ее хирурга. Если владелец не дает своего согласия на проведение упомянутых выше этиологических способов лечения, то резистентность к инсулину у кошек с акромегалией и сахарным диабетом можно контролировать посредством введения экзогенного инсулина в высоких дозах 2 раза в день (6).

❖ Центральный несахарный диабет

Центральный несахарный диабет возникает из-за недостаточной секреции антидиуретического гормона (вазопрессина). Эту эндокринопатию чаще диагностируют у собак, но у кошек она также была описана несколько раз (12). Различают две формы болезни — полную и неполную — в зависимости от того, полностью ли прекратилась секреция антидиуретического гормона или он образуется в меньших количествах, чем нужно организму животного. Наиболее частой причиной возникновения центрального несахарного диабета являются опухоли гипоталамо-гипофизарной области (13). К числу других причин эндокринопатии относятся воспалительные, инфекционные и травматические поражения последней. Центральный несахарный диабет может иметь ятрогенный характер — описаны случаи его развития после хирургического удаления гипофиза у животных с болезнью Кушинга.

Основными клиническими проявлениями центрального несахарного диабета бывают полидипсия и полиурия. Могут также возникать неврологические нарушения. Полидипсия/полиурия сопровождается уменьшением относительной плотности ($< 1,010$) и осмоляльности мочи (< 290 мОсм/кг массы тела). При биохимическом анализе крови в ряде случаев обнаруживают легкую гипернатриемию. Однако при отсутствии воды или возникновении адипсии вследствие повреждения соответствующего центра в головном мозге может проявляться тяжелая гипонатриемия, приводящая к гиперосмотической энцефалопатии.

Лучшим способом диагностики центрального несахарного диабета служит тест прогрессирующего ограничения потребления воды животным. Его проводят в ветеринарных клиниках, постепенно снижая на протяжении 3–7 дней количество даваемой животному воды приблизительно на 50% по сравнению с нормой, что позволяет восстановить в почках кортико-медуллярный градиент. В течение следующих 12 часов корм пациенту не дают. Затем животному предоставляют неограниченный доступ к воде. С интервалом в 1 час у него берут пробы крови и мочи. Определяют осмоляльность плазмы крови и мочи, объем выделяемой мочи и ее относительную плотность. Необходимо также взвешивать пациента с тем же интервалом (1 час). Прекращают проведение теста, если масса тела животного уменьшается более чем на 3–5% по сравнению с исходной при усилении уремии или натриемии, появлении неврологических нарушений, а также при снижении относительной плотности мочи ниже уровня 1,030. Если осмоляльность или плотность мочи остаются пониженными несмотря на наличие проявлений осмотической стимуляции (признаков обезвоживания организма или повышения осмоляльности плазмы крови выше уровня 305 мОсм/кг массы тела), то диагностируют несахарный диабет. Для дифференциации его центральной и почечной форм животному вводят антидиуретический гормон. При полном центральном несахарном диабете после такой инъекции плотность/осмоляльность

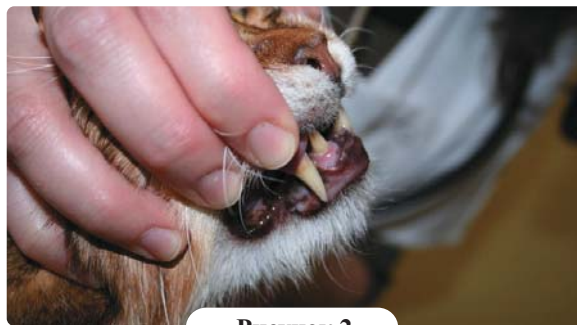


Рисунок 2

Чрезмерное развитие нижней челюсти, ставшее у кошки с акромегалией причиной отсутствия смыкания зубов обеих челюстей (мезиальный прикус)

© National Veterinary School of Alfort.

мочи повышается в два раза, а при неполной форме эндокринопатии отмечают умеренное (в пределах 15%) увеличение этих показателей. При почечной форме несахарного диабета вазопрессин индуцирует повышение этих показателей в минимальной степени или вообще не оказывает стимулирующего эффекта. При проведении теста могут возникать трудности. Например, если на подготовительном этапе ограничение потребления животным воды не восстанавливает кортико-медуллярный градиент в почках, то, несмотря на инъекцию вазопрессина, плотность/осмоляльность мочи не повысится в той степени, которая позволяет дифференцировать причины полидипсии/полиурии. В таких случаях обычно ошибочно диагностируют почечную форму несахарного диабета.

Центральный несахарный диабет можно также диагностировать более прямым методом, который заключается в стимуляции секреции антидиуретического гормона посредством внутривенного введения пациенту гипертонического (20%) раствора хлорида натрия. Его вливают со скоростью 0,03 мл/кг массы тела/мин в течение 2 часов, измеряя каждые 20 минут осмоляльность плазмы крови и активность вазопрессина. Данный тест позволяет более точно дифференцировать различные формы неполного центрального несахарного диабета, но он представляет определенную опасность для здоровья пациентов.

Лечение несахарного диабета основано на применении животным синтетического аналога вазопрессина (десмопрессина) — его закапывают в конъюнктивальный мешок глаза по 1 капле 3 раза в день или дают перорально в дозе 0,1–0,2 мг 1–3 раза в день. При отсутствии поражений гипофиза прогноз исхода болезни благоприятный: при правильном проведении лечения наступает полное клиническое выздоровление.

❖ Карликовость, вызванная дисфункцией гипофиза

Нарушения процесса формирования гипофиза могут приводить к изменению интенсивности секреции одного или нескольких гормонов этой эндокринной железы. Карликовость, вызванная эндокринной дисфункцией гипофиза, описана у собак определенных пород, проявляющих predisposition к данной патологии развития; иногда она встречается у кошек. Аутосомное рецессивное наследование predisposition к карликовости у немецких овчарок проявляется гипофизарной хакексией (пангипопиту-

таризмом), при которой понижена кортикотропная функция (14). Заболевание обычно проявляется у щенков в возрасте 2–5 месяцев постепенным замедлением темпов роста (**Рисунок 3**), ослаблением умственных способностей, замедлением смены шерсти, появлением алопеции на теле, гиперпигментацией кожи, ее шелушением и другими нарушениями. Если карликовость проявляется непропорциональным развитием частей тела (голова и туловище нормальные, а конечности короткие). При данной эндокринопатии обычно возникает крипторхизм, а у сук она сопровождается длительным анэструсом. В большинстве случаев пораженные животные чувствуют себя вполне нормально до 2–3-летнего возраста, в котором начинают проявляться системные нарушения (иногда они ассоциированы с почечной недостаточностью). Подтверждением предположения о наличии у пациента карликовости, вызванной эндокринной недостаточностью гипоталаза, служит низкая активность в плазме крови инсулиноподобного ростового фактора-1 или гормона роста, но для постановки окончательного диагноза необходимо провести специальный тест. Он основан на стимуляции секреции гормона роста посредством внутривенной инъекции соматотропина (1 мкг/кг массы тела) или альфа-агонистов (клонидина либо ксилазина в дозах 10 и 100 мкг/кг массы тела, соответственно). Активность ростового гормона определяют в пробах плазмы крови, взятой сразу же после инъекции упомянутых выше препаратов, а затем спустя 20 и 30 минут. Выявление снижения концентрации ростового гормона в крови подтверждает предварительный диагноз. Другие проявления эндокринной активности гипоталаза — способность синтезировать тиреотропин, гонадотропин, кортикотропин и пролактин — можно оценить с помощью комбинированного гипоталазарного стимулирующего теста (15). Визуальные методы диагностики обычно выявляют у животных с такой эндокринопатией кисты в гипоталазарном кармане (кармане Ратке).

Гормон роста собак не доступен для массового применения в ветеринарной практике, поэтому для лечения гипоталазарной карликовости мелких домашних животных применяют гормон роста свиней. Его вводят подкожно в дозе 0,1–0,3 МЕ/кг массы тела 3 раза в неделю, проводя регулярный мониторинг концентрации в крови глюкозы и гормона роста. Выпускается также рекомбинантный человеческий гормон роста, но в доступной литературе отсутствуют сообщения о его применении мелким домашним животным. Эффективность лечения во многом зависит от той стадии роста и развития, которой достигли хрящи животных ко времени начала применения гормональных препаратов. Состояние шерсти и кожного покрова улучшается, как правило, в течение 6–8 недель. В качестве альтернативы можно применить прогестогены, стимулирующие секрецию гормона роста клетками молочной железы (16, 17). Установлено, что медроксипрогестерона ацетат (его вводят подкожно в дозе 2,5–5 мг/кг массы тела вначале с интервалом в 3 недели, а затем вдвое реже) и пролигестон (при введении тем же методом в дозе 10 мг/кг массы тела с интервалом в 3 недели) позволяют устранить клинические проявления данной эндокринопатии. Самкам перед началом лечения рекомендуется провести овариогистерэктомию, чтобы снизить риск развития пиометры. В случаях сочетанного течения гипоталазарной карликовости с гипотиреозом показано применение левотироксина. Чем раньше начинают проводить лечение, тем выше вероятность

того, что удастся нормализовать эндокринный статус у животных с гипоталазарной карликовостью.

◆ Первичный гипопаратиреоз

Первичный гипопаратиреоз возникает в результате разрушения или атрофии паращитовидной железы. Спонтанную форму болезни чаще регистрируют у собак, чем у кошек; в большинстве случаев болезнь носит, по всей видимости, аутоиммунный характер (18). Изредка первичный гипопаратиреоз бывает вторичным — в таких случаях он возникает как следствие разрушения паращитовидной железы опухолями, растущими в области шеи. Наиболее частой причиной ятрогенного гипопаратиреоза обычно бывает повреждение паращитовидной железы во время проведения хирургических операций (например, тиреоидэктомии). Дефицит паратгормона ведет к возникновению гипокальциемии и гиперфосфатемии средней тяжести. Чаще всего поражаются собаки в возрасте 6–13 лет. Предрасположенность к данной эндокринопатии проявляют пудели, золотистые ретриверы, шнауцеры, немецкие овчарки и терьеры (18). В клинической картине болезни преобладают неврологические симптомы, в том числе опистотонус, тремор, судороги, непроизвольное сокращение пучков мышечных волокон. Слабость и атаксия проявляются значительно реже. Иногда в начале болезни отмечают клинические нарушения, ассоциированные с гипокальциемией: беспокойство и агрессивность, которые, по всей видимости, обусловлены мышечными болями. Некоторые авторы при описании клинических проявлений болезни отмечают, что животные интенсивно трутся мордой об окружающие предметы или расчесывают ее когтями. Предполагается, что причиной такого поведения являются непроизвольные сокращения жевательной и височной мускулатуры. В некоторых случаях на фоне хронической гипокальциемии развивается катаракта: набухающая (незрелая), кортикальная, диффузная и точечная. Ее появление указывает с высокой степенью вероятности на сочетанное течение гипопаратиреоза с гипокальциемией (**Рисунок 4**) (18, 19).

Определение концентрации фосфора в крови предоставляет дополнительную диагностическую информацию. Безусловно, комбинация гипокальциемии и гиперфосфатемии в случаях, когда отсутствует почечная недостаточность, позволяет с высокой степенью вероятности предполагать наличие у животных гипопаратиреоза. Для подтверждения диагноза достаточно установить у пациентов с гипокальциемией пониженный (вплоть до недиагностируемого) уровень активности паратгормона в плазме крови (18, 20). Во всех остальных случаях гипокальциемии регулирующие обмен кальция механизмы, действующие по системе обратной связи, сохраняются, а концентрация паратгормона в крови повышается. При возникновении у животных опистотонуса и судорог необходимо незамедлительно провести внутривенное вливание содержащего кальций раствора (18, 20). После снятия криза следует продолжить лечение препаратами кальция, предназначенными для перорального применения, и витамином D. Первоначально их можно давать животным одновременно, поскольку абсорбция кальция в кишечнике зависит от присутствия витамина D (поэтому при недостатке последнего терапевтический эффект бывает недостаточным высоким). Кальций вначале дают пациентам в больших

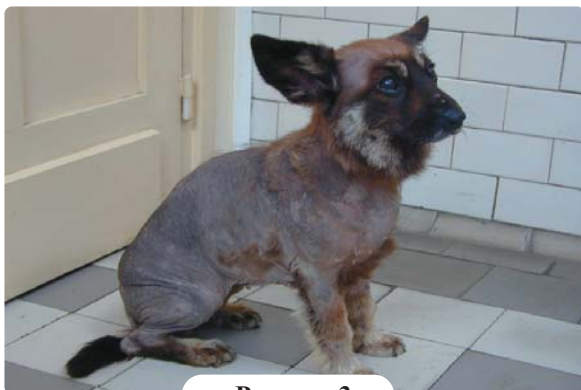


Рисунок 3

©National Veterinary School of Alfort.

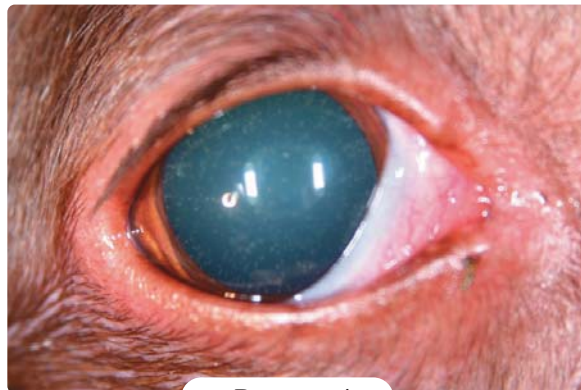


Рисунок 4

©National Veterinary School of Alfort.

Двухлетняя сука породы немецкая овчарка, у которой при обследовании выявили отставание в росте и поражения кожи, что позволило поставить предварительный диагноз на гипопаратиреозную карликовость

количествах для усиления пассивной абсорбции, а затем постепенно снижают его дозировку вплоть до полного прекращения дачи животному. При длительном курсе лечения применение витамина D обязательно. Его выпускают в нескольких формах. Мелким домашним животным предпочтительнее применять его гидроксидат 1α вследствие наибольшей чувствительности к паратгормону. Весьма эффективны кальцитриол и альфа-кальцидол, которые быстро элиминируются из организма, а поэтому реже вызывают обусловленные передозировкой побочные эффекты. Цель такого лечения состоит не в поддержании нормальной концентрации кальция в крови, а, в основном, в индукции образования нестабильных преципитатов кальция, что позволяет устранить сопутствующую гиперфосфатемию (следует стремиться к достижению легкой гипокальциемии). В процессе лечения необходим регулярный контроль концентрации кальция и фосфора для своевременного выявления и устранения гиперкальциемии и гиперфосфатемии. В доступной нам литературе отсутствовали публикации о возможности применения собакам человеческого рекомбинантно-

Точечная катаракта у собаки с первичным гипопаратиреозом

го паратгормона. При рациональном лечении прогноз исхода болезни благоприятный. В настоящее время не разработано такого курса лечения, который мог бы полностью компенсировать дефицит паратгормона. Одного только витамина D недостаточно для компенсации отсутствия протективного действия паратгормона на почки, благодаря которому предотвращается возникновение гиперкальциемии и патологических изменений костной ткани.

❖ Заключение

Некоторые эндокринопатии встречаются у мелких домашних животных достаточно редко, но это отнюдь не означает, что их не бывает вообще. Информированность ветеринарных специалистов о симптоматике, характерной для редко встречающихся у мелких домашних животных эндокринных болезней, и системный подход к их диагностике — важнейшие условия того, чтобы эти интересные и сложные патологии не оставались без внимания. ☺

ЛИТЕРАТУРА

- Ash RA, Harvey AM, Tasker S. Primary hyperaldosteronism in the cat: a series of 13 cases. *J Feline Med Surg* 2005; 7(3): 173-182.
- Javadi S, Djajadiningrat-Laanen SC, Kooistra HS, et al. Primary hyperaldosteronism, a mediator of progressive renal disease in cats. *Domest Anim Endocrinol* 2005; 28(1): 85-104.
- MacKay AD, Holt PE, Sparkes AH. Successful surgical treatment of a cat with primary aldosteronism. *J Feline Med Surg* 1999; 1(2): 117-122.
- Rose SA, Kyles AE, Labelle P, et al. Adrenalectomy and caval thrombectomy in a cat with primary hyperaldosteronism. *J Am Anim Hosp Assoc* 2007; 43(4): 209-214.
- Elliott DA, Feldman EC, Koblik PD, et al. Prevalence of pituitary tumors among diabetic cats with insulin resistance. *J Am Vet Med Assoc* 2000; 216(11): 1765-1768.
- Niessen SJ, Petrie G, Gaudiano F, et al. Feline acromegaly: an underdiagnosed endocrinopathy? *J Vet Intern Med* 2007; 21(5): 899-905.
- Berg RI, Nelson RW, Feldman EC, et al. Serum insulin-like growth factor-I concentration in cats with diabetes mellitus and acromegaly. *J Vet Intern Med* 2007; 21(5): 892-898.
- Fracassi F, Gandini G, Diana A, et al. Acromegaly due to a somatotroph adenoma in a dog. *Domest Anim Endocrinol* 2007; 32(1): 43-54.
- Starkey SR, Tan K, Church DB. Investigation of serum IGF-I levels amongst diabetic and non-diabetic cats. *J Feline Med Surg* 2004; 6(3): 149-155.
- Dunning MD, Lowrie CS, Bexfield NH, et al. Exogenous insulin treatment after hypofractionated radiotherapy in cats with diabetes mellitus and acromegaly. *J Vet Intern Med* 2009; 23(2): 243-249.
- Meij BP, Auriemma E, Grinwis G, et al. Successful treatment of acromegaly in a diabetic cat with transsphenoidal hypophysectomy. *J Feline Med Surg* 2010; 12(5): 406-410.
- Aroch I, Mazaki-Tovi M, Shemesh O, et al. Central diabetes insipidus in five cats: clinical presentation, diagnosis and oral desmopressin therapy. *J Feline Med Surg* 2005; 7(6): 333-339.
- Harb MF, Nelson RW, Feldman EC, et al. Central diabetes insipidus in dogs: 20 cases (1986-1995). *J Am Vet Med Assoc* 1996; 209(11): 1884-1888.
- Andresen E, Willeberg P. Pituitary dwarfism in German shepherd dogs: additional evidence of simple, autosomal recessive inheritance. *Nord Vet Med* 1976; 28(10): 481-486.
- Kooistra HS, Voorhout G, Mol JA, et al. Combined pituitary hormone deficiency in German shepherd dogs with dwarfism. *Domest Anim Endocrinol* 2000; 19(3): 177-190.
- Kooistra HS, Voorhout G, Selman PJ, et al. Progesterin-induced growth hormone (GH) production in the treatment of dogs with congenital GH deficiency. *Domest Anim Endocrinol* 1998; 15(2): 93-102.
- Knottenbelt CM, Herrtage ME. Use of prolactin in the management of three German shepherd dogs with pituitary dwarfism. *J Small Anim Pract* 2002; 43(4): 164-170.
- Feldman EC, Nelson RW. Hypocalcemia and primary hypoparathyroidism. In: Feldman EC, editor. *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. Philadelphia: WB Saunders, 2004: 497-515.
- Russell N, Bond K, Robertson I, et al. Primary hypoparathyroidism in dogs: a retrospective study of 17 cases. *Aust Vet J* 2006; 84(8): 285-290.
- Henderson AK, Mahony O. Hypoparathyroidism. *Comp Cont Educ Pract* 2005; 27(4): 270-287.

Эндокринная алопеция собак



Фабиа Скарампелла,

DVM, MSc, Dipl.ECVD

*Диагностический центр
Studio Dermatologico Veterinario,
г. Милан, Италия*

Доктор Скарампелла в 2000 году получила диплом Европейской коллегии специалистов по ветеринарной дерматологии, а в 2007 г. стала магистром доказательной медицины и исследований здоровья. Она является соавтором книги «Руководство по ветеринарной дерматологии» («Manuale pratico di Dermatologia Veterinaria»), пишет статьи в научные журналы и сборники. В настоящее время она — президент Итальянской ветеринарной дерматологической ассоциации (SIDEV), координатор научной программы Scuola di Formazione Veterinaria Post Universitaria. Работает как частный консультант по ветеринарной дерматологии. В составе группы ученых создала интернет-сайт www.teledermvet.com, посвященной проблемам дерматологии.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

- ➔ Не сопровождающаяся зудом симметричная алопеция собак — заболевание, ассоциированное с эндокринопатиями, функциональными опухолями половых органов, дисплазией фолликулов и идиопатическими причинами.
- ➔ При проведении дифференциально-диагностических исследований бывает необходимо исключить инфекционную и инвазионную этиологию поражений волосяных фолликулов, в том числе демодекоз.
- ➔ Сукам с увеличенными вульвой и сосками, а также кобелям с крипторхизмом, изменениями размеров и консистенции тестикул рекомендуется проводить ультразвуковое сканирование.
- ➔ На первом этапе лабораторных диагностических исследований следует проводить общий и биохимический анализы крови, а также анализ мочи.
- ➔ К динамической оценке функционального состояния щитовидной железы приступают после проведения тестов, характеризующих функциональное состояние надпочечников.
- ➔ Биопсия кожи может помочь в идентификации дисплазии волосяных фолликулов и идиопатической алопеции (алопеции X).

Введение

Состояние волосяных фолликулов находится под влиянием различных эндокринных механизмов. Кроме того, в волосяных фолликулах синтезируется и конвертируется большое количество гормонов. В экспериментах, проведенных на крысах, установили, что образуемые в надпочечниках эстрадиол, тестостерон и стероиды замедляют наступление стадии активного роста волосяных фолликулов, в то время как гормоны щитовидной железы ускоряют их созревание (1). У собак ряд эндокринопатий (гипотиреоз, гиперкортицизм), функциональные опухоли половых органов (гиперэстрогения) и некоторые формы дисплазии волосяных фолликулов (циклическая алопеция паховой области) вызваны изменениями фолликулярного цикла и проявляются в форме симметричной алопеции.

При написании этой статьи перед авторами стояла цель провести на основании современных знаний анализ патогенеза и дерматологических клинических проявлений гормональных заболеваний, при которых нарушается фолликулярный цикл, а также дать оптимальную схему диагностики не сопровождающейся зудом симметричной алопеции собак.

Гипотиреоз

Клетки, обладающие рецепторами, которые распознают гормоны щитовидной железы, присутствуют во всех тканях. В коже такие рецепторы особенно многочисленны у секреторных клеток сальных желез (себоцитов), а также клеток наружной оболочки фолликулов и сосочков дермы. Поэтому функциональное состояние щитовидной железы в значительной степени отражается на цикле волосяных фолликулов и образовании секрета сальных желез. Гормоны щитовидной железы также контролируют липогенез, содержание жирных кислот в сыворотке крови и коже. Кроме того, они стимулируют пролиферацию фибробластов и синтез коллагена. Оказывая влияние на синтез и катаболизм глюкозаминогликанов, они регулируют толщину слоя дермы.

Щитовидная железа образует тироксин (T4) и трийодтиронин (T3) в соотношении 4:1, основная часть которых, попав в кровь, связывается белками плазмы. Благодаря этому облегчаются депонирование и поддержание концентрации этих гормонов в сыворотке крови на определенном уровне.

Менее 0,05% тироксина и 0,5% трийодтиронина остается в крови в свободной (несвязанной) форме (2). Свободный тироксин (fT4) способен проникать через

плазмолемму чувствительных к нему клеток, в которых он на 80% трансформируется в свободную, биологически активную форму трийодтиронина (fT3).

Гипотиреоз — наиболее часто встречающаяся у собак эндокринопатия. Эта болезнь может носить врожденный и приобретенный характер. Приобретенный гипотиреоз, в свою очередь, подразделяют на первичный и вторичный. Первичный гипотиреоз возникает в результате недостаточного образования гормонов в щитовидной железе, в то время как вторичная форма данной эндокринопатии обусловлена дисфункцией щитовидной железы в условиях недостатка тиреотропина, синтезируемого гипофизом.

Аутоиммунный тиреоидит является наиболее частой причиной первичного гипотиреоза; обычно он ассоциируется с циркуляцией в крови антител к белку-предшественнику тироксина (тиреоглобулину). Между тем, наличие у собак таких антител совсем не означает, что у них нарушена функция щитовидной железы. Второй по значимости причиной приобретенного первичного гипотиреоза является дегенерация щитовидной железы, в результате которой происходит постепенное замещение железистой ткани органа жировой клетчаткой или фиброзной тканью при отсутствии воспалительного инфильтративного процесса. Вторичный гипотиреоз возникает спорадически — чаще всего его диагностируют при опухолях гипофиза. В таких случаях у собак с гипотиреозом проявляются клинические признаки сопутствующего заболевания, например болезни Аддисона, сахарного диабета и нарушения функции воспроизводства.

Клинические признаки гипотиреоза достаточно характерны для постановки диагноза, а сопоставление результатов клинических наблюдений за пациентами и функциональных гормональных тестов позволяет точнее определить прогноз исхода болезни. Патологические изменения кожи выявляют у 60–80% собак с гипотиреозом (3, 4). К числу таких нарушений относятся билатеральная симметричная алопеция, тусклость, обильное выпадение и медленный рост волос (5), гиперпигментация кожи, ее пониженная температура (выявляется пальпацией), десквамативный дерматит,

сочетающийся с вариабельной частотой с признаками фолликулярного кератоза, и церуминозное воспаление наружного уха. Гипотрихоз и алопеция чаще всего возникают на участках кожи, подвергающихся в наибольшей степени механическим воздействиям, — на выступающих наружу суставах, в промежности, на хвосте, переносице и шее (**Рисунок 1**). Следует иметь в виду, что у ирландских сеттеров причиной гипертрихоза бывает сохранение волос на стадии покоя формирования волосяных фолликулов; в таких случаях шерсть может светлеть. Изменение цвета волос происходит, по всей видимости, вследствие воздействия факторов внешней среды на находящиеся в фолликулах волосы, длина которых превышает нормальную. Недостаток гормонов щитовидной железы также приводит к снижению активности фибробластов и изменению метаболизма коллагена. Кожные раны заживают медленнее, а в травмированных участках кожного покрова интенсивно разрастается фиброзная ткань, что ведет к появлению так называемых «наминов». При гипотиреозе у собак в чрезмерно большом количестве аккумулируются в дерме гиалуроновая кислота и вода вследствие замедления катаболизма глюкозаминогликана. В результате возникает слизистый отек (микседема), который делает кожу более толстой и холодной. Из числа системных нарушений, наблюдаемых при гипотиреозе, в первую очередь следует отметить сонливость, пониженную переносимость физических нагрузок и холода. Часто регистрируют брадикардию. Также могут возникать поражения глаз, в том числе сухой кератоконъюнктивит, липидоз и язвы роговицы. У сук при гипотиреозе часто отмечают длительный анэструс и бесплодие, а у кобелей нарушения образования сперматозоидов. Гинекомастия и галакторея проявляются при данной эндокринопатии приблизительно у 25% нестерилизованных сук, а также у части стерилизованных сук и кобелей. Этот феномен, по всей видимости, обусловлен повышением содержания в сыворотке крови пролактина вследствие чрезмерного образования тиролиберина. У животных с гипотиреозом обычно развивается легкая, нерегенеративная анемия, а также нарушается функциональная активность тромбоцитов. Частым осложнением эндокринопатии является рецидивирующая пиодермия.



Рисунок 1

© Fabia Scarpella.

Гипотиреоз у суки породы золотистый ретривер (снимок слева). Обратите внимание на наличие у животного алопеции в паховой области (снимок справа)

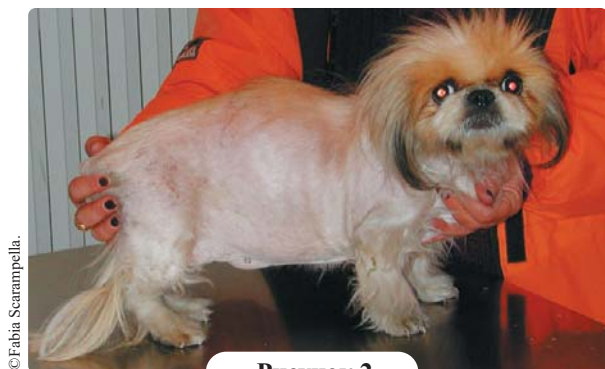


Рисунок 2

Симметричная билатеральная алопеция у 7-летней ши-тцу с гиперкортицизмом

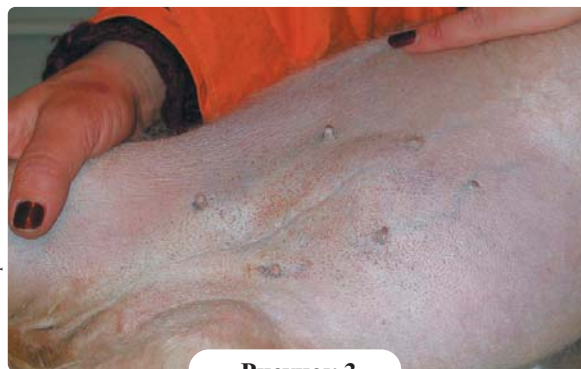


Рисунок 3

Алопеция, угри и утончение кожи на животе у той же собаки

Гиперкортицизм

Глюкокортикоиды оказывают влияние на рост волос и пигментацию волосяных фолликулов, воздействуя на специфические внутриклеточные рецепторы интерфолликулярного эпидермиса и базальных клеток волосяных фолликулов. Хотя в экспериментах, проведенных на мышах, было показано, что недостаток этих гормонов оказывает заметное влияние на рост волосяных фолликулов (6), молекулярные механизмы проявляемой ими в организме собак активности остаются неизвестными. Гиперкортицизм может быть обусловлен чрезмерно интенсивным образованием кортизола в надпочечниках (спонтанный гиперкортицизм) и после введения животным кортизола в больших дозах (ятрогенная форма). При спонтанном гиперкортицизме причинами заболевания бывают опухоли лобной и реже промежуточной долей гипофиза либо надпочечников.

На долю гипофизарной формы эндокринопатии приходится 80–85% всех случаев спонтанного гиперкортицизма. У таких животных гипофиз образует чрезмерно большое количество аденокортикотропного гормона и вызывает билатеральную гиперплазию обеих долей надпочечников (особенно их пучковой и ретикулярной зон). В ответ надпочечники образуют избыточное количество кортизола. Рост функциональных опухолей надпочечников является причиной спонтанного гиперкортицизма собак в 15–20% случаев. Эти опухоли (аденома и аденокарцинома) обычно бывают односторонними. Не реагируя на контрольные регулирующие механизмы гипоталамо-гипофизарного сегмента эндокринной системы, они автономно образуют кортизол в большом количестве, в то время как противоположная доля надпочечников обычно атрофируется.

Ятрогенный гиперкортицизм возникает в результате длительного перорального, парентерального и топикального применения кортизона. Эта форма гиперкортицизма проявляется по большей части теми же клиническими нарушениями, которые наблюдают при других формах болезни, а также признаками угнетения функционального состояния надпочечников и повышением активности в крови печеночных ферментов. Спонтанный гиперкортицизм поражает взрослых собак, особенно стареющих.

Клиническая картина этой эндокринопатии определяется преимущественно чрезмерным образованием кортизола. Симптомы разнообразны и степень их выраженности зависит от действия целого ряда факторов, особенно локализации опухоли (в гипофизе или надпочечниках), возраста животного и его породы. У собак с аденомой гипофиза клинические нарушения проявляются постепенно, а у животных с карциномой гипофиза или опухолями надпочечников симптоматика развивается ускоренными темпами. Стареющие собаки в большей степени чувствительны к катаболическому действию глюкокортикоидов, поэтому клинические признаки эндокринопатии проявляются у них значительно быстрее, чем у молодых животных. У собак маленьких пород проявляется тенденция к более частому и типичному клиническому проявлению болезни, чем у собак крупных пород.

Полиурия/полидипсия чаще других клинических нарушений возникает на ранней стадии эндокринопатии — типичные кожные проявления болезни обычно возникают на 6–12 месяцев позднее. Поражения кожи (например, утрата шерстью блеска, появление сухой перхоти и легкий гипотрихоз) могут возникать на ранней стадии эндокринопатии, но со временем на первый план начинают выступать другие дерматологические нарушения — изменение пигментации кожи и появление билатеральной симметричной алопеции (Рисунок 2). Кожа пораженных гиперкортицизмом собак становится тонкой, гипотоничной и неэластичной (Рисунок 3). У больных собак могут проявляться флебэктазия, экхимозные и петехиальные кровоизлияния (даже после легких травм), шелушение кожи и интенсивное образование перхоти, угри и кожный кальциноз (особенно при ятрогенной форме эндокринопатии). Кожный кальциноз обычно поражает верхнюю поверхность шеи, подмышечную и паховую области; он проявляется появлением плотных, беловатых папул и бляшек. Со временем бляшки подвергаются изъязвлению, и собаки испытывают сильный зуд в местах их локализации (Рисунок 4). Пиодермия и демодекоз часто развиваются как осложнения этого эндокринного заболевания. Пиодермия у собак с гиперкортицизмом в типичных случаях проявляется появлением в пораженных участках кожного покрова удлиненных нефолликулярных пустул и легкого воспаления. Вторичные инфекции в таких случаях плохо поддаются лечению антибиотиками.

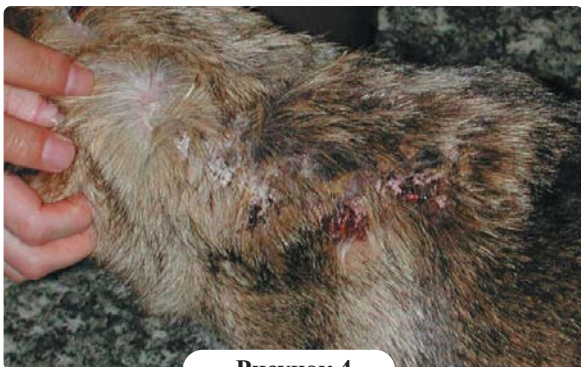


Рисунок 4

Изъязвленные твердые бляшки на шее собаки с кожным кальцинозом (ятрогенным гиперкортицизмом)



Рисунок 5

Алопеция и гинекомастия у бульдога с кистами яичника

Гиперэстрогенизм

Эстрогены образуются у сук в основном в яичниках, и в меньшей степени у собак обоего пола в коре надпочечников, печени и молочной железе. Волосяные фолликулы способны самостоятельно синтезировать эстрогены из андрогенов посредством воздействия на последние ферментами. Эстрогены являются мощными модуляторами роста волосяных фолликулов; они замедляют начало анагенной фазы, увеличивая продолжительность телогенной фазы формирования фолликулов (7, 8).

Гиперэстрогенизм, как причина алопеции, описан только у собак. Чаще всего он возникает при кистозе яичников; реже его причиной становятся секретирующие эстроген опухоли яичников и тестикул.

По мнению ряда авторов, вторичный гиперэстрогенизм, причиной развития которого являются кисты яичников, чаще всего регистрируют у сук породы английский бульдог в возрасте 2–7 лет. Однако многие ветеринарные специалисты отрицают предрасположенность к данной форме гиперэстрогенизма собак определенных пород и возрастных групп.

Обе формы болезни в типичных случаях проявляются у сук сходной симптоматикой: билатеральной симметричной алопецией в промежности и пахе. При хроническом течении эндокринопатии алопеции распространяются на участки кожи, которые часто сгибаются и подвергаются внешним механическим воздействиям (например, на шею в месте одевания ошейника) и, в конечном итоге, шерсть может выпасть на всей поверхности туловища. Кожа живота и вульвы становится сухой, покрывающий ее шерстный покров тускнеет, и в пораженных участках кожи часто появляются многочисленные угри. У сук обычно нарушается нормальное течение полового цикла, проявляется гинекомастия, увеличивается в размерах вульва (Рисунок 5). Довольно часто развиваются эндометрит и пиометра.

Сертолиома (опухоль тестикул, состоящая из клеток Сертоли) способна индуцировать возникновение алопеции и проявление вторичных половых признаков сук приблизительно у 1/3 пораженных кобелей. У таких животных отмечают высокий уровень активности эстроге-

нов в крови и сопутствующие этому изменения кожи, крови, предстательной железы и поведения. Не отмечено породной предрасположенности собак к сертолиоме. Чаще всего данное онкологическое заболевание клинически проявляется у взрослых (особенно стареющих) собак. Локализация очагов алопеции у кобелей с сертолиомой практически такая же, как у сук. Пораженные участки кожи становятся гиперпигментированными, покрывающая их шерсть — сухой, тусклой и спутанной. Одним из характерных клинических признаков данной патологии служит появление вытянутой вдоль препуции и мошонки зоны покраснения кожи (Рисунки 6 и 7). У больших кобелей также наблюдают увеличение размеров сосков молочной железы, отвислость препуции, отсутствие выраженного интереса к находящимся в охоте сукам, гипертрофию предстательной железы, тромбоцитопению и анемию.

Схема диагностики не сопровождающейся зудом симметричной алопеции

При установлении этиологии не сопровождающихся зудом симметричных алопеций необходимо в первую очередь исключить наличие у животного бактериальных инфекций, микозов и паразитарных болезней, при которых могут возникать поражения волосяных фолликулов. Микроскопическое исследование волос на этой стадии может предоставить ценную в диагностическом отношении информацию (Таблица 1). Если эти причины удастся исключить, то направляют усилия на выявление у пациента метаболических нарушений, функциональных опухолей половых органов (яичников у сук и опухоли Сертоли у кобелей), кист яичников, а также дисплазии фолликулов. Следует провести общее клиническое обследование пациента. Если у кобелей выявлены изменения размеров и консистенции тестикул, а у сук — персистентное увеличение размеров вульвы и сосков молочной железы, а также изменения полового цикла, то целесообразно провести ультразвуковое исследование брюшной полости и семенников, а также биопсию половых желез.

Если при проведении микроскопического исследования обнаружены такие изменения волосяного стерж-

© Laura Ordeix.

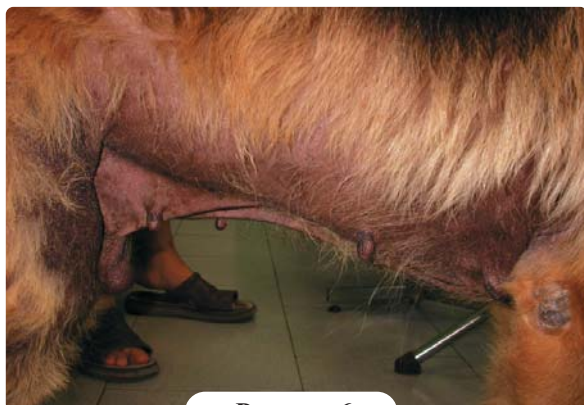


Рисунок 6

Секретирующая эстроген опухоль тестикулы: алопеция и увеличение соска молочной железы у кобеля с сертолиомой

© Laura Ordeix.



Рисунок 7

Секретирующая эстроген опухоль тестикулы. Обратите внимание на втянутый вдоль препуция эритематозный (покрасневший) участок кожи

ня, как деформация коркового слоя и аккумуляция меланина (макромеланосом), а также в случаях сезонного появления алопеций или их локализации в паховой области, рекомендуется проводить исследование биоптатов кожи. Гистологическое исследование облегчает диагностику дисплазии фолликулов, ассоциированную с нарушениями пигментации и рецидивирующей алопецией боков. Однако если проблема сохраняется или на фоне местных поражений появляются системные нарушения (например, полиурия, полифагия) или если при микроскопическом исследовании волосяных луковиц установлена фаза покоя в развитии волосяного фолликула, то следует предположить наличие у животного гиперкортицизма или гипотиреоза. На первом этапе диагностики необходимо про-

вести общий и биохимический анализы крови, а также анализ мочи. Эти тесты могут выявить характерные для эндокринопатий изменения и исключить ряд других заболеваний, в том числе хроническую почечную недостаточность, сахарный диабет и некоторые болезни печени.

Следует иметь в виду, что животным, у которых проявляются клинико-патоморфологические изменения, присущие эндокринопатиям, всегда следует проводить тесты на функциональное состояние щитовидной железы после тестов на функциональное состояние надпочечников, поскольку повышение активности кортизола в плазме крови может привести к снижению уровня содержания тироксина в крови.

Таблица 1

Место микроскопического исследования волос в общей схеме диагностики симметричной алопеции

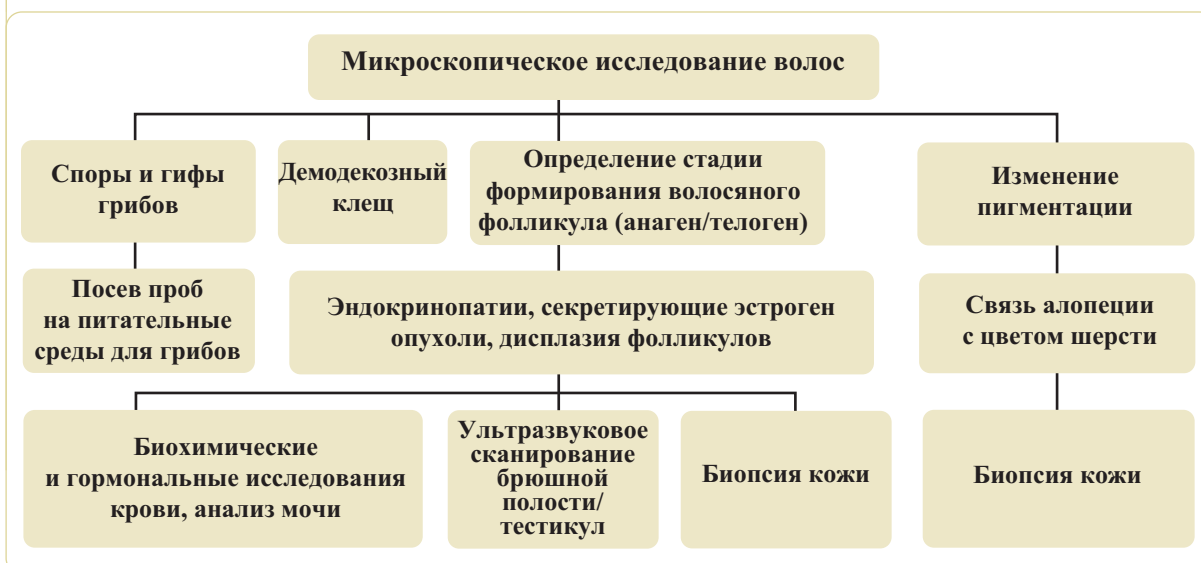


Таблица 2

Основные клиничко-патоморфологические изменения (в порядке частоты обнаружения), регистрируемые при гиперкортицизме и гипотиреозе собак, по данным (9) и (10)

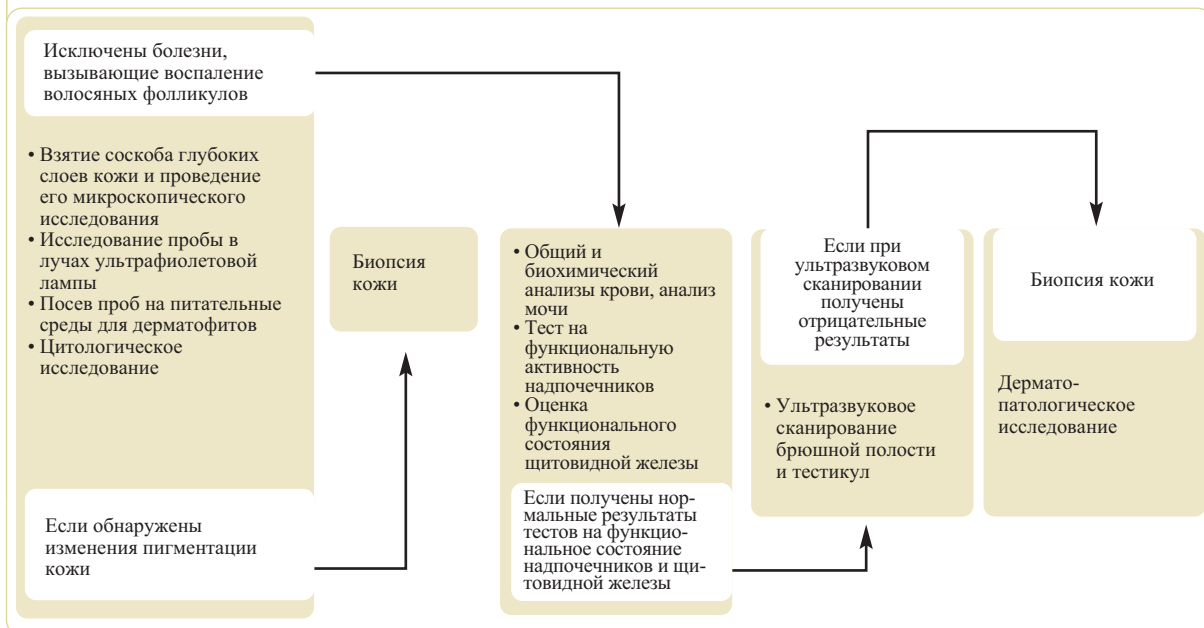
	Гипотиреоз	Гиперкортицизм
Гемограмма	Нерегенеративная анемия	Лейкоцитоз и нейтрофилия Лимфопения Эозинопения Моноцитоз Тромбоцитоз
Биохимические изменения	↑ Холестерин ↑ Триглицериды ↑ Фруктозамин ↑ Щелочная фосфатаза ↑ Аланинаминотрансфераза	↑ Щелочная фосфатаза ↑ Холестерин ↑ Триглицериды ↑ Аланинаминотрансфераза ↓ Азот мочевины крови ↑ Глюкоза
Биохимические и гормональные исследования крови, анализ мочи		Относительная плотность <1,015–1,020 Протеинурия Глюкозурия

Перечень основных клинических и патоморфологических изменений, возникающих у собак при гиперкортицизме и гипотиреозе представлен в **Таблице 2**. Если предполагается наличие у животного гиперкортицизма, то необходимо проверить такую гипотезу скрининговыми эндокринными тестами (9,10) (см. раздел «Наши рекомендации...» на стр. 47–48). Следует знать, что каждый из таких тестов способен давать ложноположительные результаты. Поэтому крайне важно интерпретировать их результаты с учетом истории болезни и клинического состояния животных. В случае, когда не поставлен окончательный диагноз, и перед клиницистом стоит задача дифференцировать гиперкортицизм от первичной гепатопатии, целесообразно провести дополнительное обследование пациента через несколько недель, и только после этого назначить ему специфическое лечение.

Ультразвуковое сканирование брюшной полости может предоставить ценную в диагностическом отношении информацию относительно внешнего вида и размеров надпочечников. В норме их длина колеблется от 3 до 7,5 мм в зависимости от размера и породы собаки. Ультразвуковое сканирование не позволяет диагностировать гиперкортицизм, но оно применимо для дифференциации гипофизарной и надпочечниковой форм данной эндокринопатии. У собак с опухолями гипофиза отмечают симметричное двустороннее увеличение надпочечников, которое в ряде случаев сопровождается изменениями их паренхимы, появлением в ней гипо- или гиперэхогенных участков, утратой границ между корковым и мозговым слоями. В случаях, когда удалось исключить гиперкортицизм, применяют эндокринные тесты, позволяющие диагностировать гипотиреоз (эти тесты детально описаны в статье «Гипотиреоз собак», начинающейся на стр. 2). Если у пациента исключили наличие гипотиреоза, то прово-

Таблица 3

Схема диагностики симметричной билатеральной алопеции у собак



дят биопсию пораженных участков кожи для патоморфологической диагностики дисплазии фолликулов и идиопатической алопеции (алопеции X).

❖ Заключение

Схема диагностики этиологии симметричных алопечий в обобщенном виде представлена в **Таблице 3**. Не со-

провождающиеся зудом симметричные алопеции часто обнаруживают у собак с системными эндокринопатиями (гиперкортицизмом и гипотиреозом), функциональными опухолями половых желез и дисплазией фолликулов. Диагностику перечисленных патологий проводят в очередности, соответствующей степени вероятности их наличия у животного, которую оценивают на основании результатов клинического и дерматологического исследований. ❖

ЛИТЕРАТУРА

1. Safer JD, Fraser LM, Ray S, *et al.* Topical triiodothyronine stimulates epidermal proliferation, dermal thickening, and hair growth in mice and rats. *Thyroid* 2001; 11 (8): 717-724.
2. Larsen PR, Berry MJ. Nutritional and hormonal regulation of thyroid hormone deiodinases. *Annu Rev Nutr* 1995; 15: 323-352.
3. Panciera DL. Hypothyroidism in dogs: 66 cases (1987-1992). *J Am Vet Med Assoc* 1994; 204: 761-767.
4. Dixon RM, Reid SW, Mooney CT. Epidemiological, clinical, hematological and biochemical characteristics of canine hypothyroidism. *Vet Rec* 1999; 145: 481-487.
5. Credille KM, Slater MR, Moriello KA, *et al.* The effects of thyroid hormones on the skin of beagle dogs. *J Vet Intern Med* 2001; 15(6): 539-546.
6. Paus R, Handjiski B, Czumetzki BM, *et al.* A murine model for inducing and manipulating hair follicle regression (catagen): effects of dexamethasone and cyclosporine A. *J Invest Dermatol* 1994; 103(2): 143-147.
7. Oh HS, Smart RC. An estrogen receptor pathway regulates the telogen-anagen hair follicle transition and influences epidermal cell proliferation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1996; 93: 12525.
8. Smart RC, Oh HS, Chanda S, *et al.* Effects of 17-beta-estradiol and ICI182780 on hair growth in various strains of mice. *J Invest Dermatol. Symposium Proceedings*. 1999; 4: 285-289.
9. Reusch CE. Hyperadrenocorticism. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine* 6th Edition. Ettinger SJ and Feldman EC. Elsevier Saunders 2005; 1592-1612.
10. Scott-Moncrieff C, Guphill-Yoran L. Hypothyroidism. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 6th ed. Ettinger SJ and Feldman EC. Elsevier Saunders 2005; 1535-1544.

Диагностика и лечение гиперкортицизма у собак

Сара Гелак, DVM, PhD

Отделение клинической ветеринарии животных-компаньонов, факультет ветеринарной медицины
Утрехтского университета, Нидерланды

Клинические проявления

Клинические признаки: полиурия/полидипсия, полифагия, атрофия мускулатуры, увеличение живота, алопеции, истончение кожи, затрудненное дыхание в состоянии покоя и др.



Результаты рутинных лабораторных исследований: повышенный уровень щелочной фосфатазы, гипергликемия, гипокалиемия, эозинопения, лимфопения, низкая относительная плотность мочи, протеинурия и др.

Исследование эндокринной системы, часть 1



Исследование эндокринной системы, часть 2



* **Примечание:** Если тест угнетения с низкой дозой дексаметазона был проведен в части 1 приведенной схемы диагностики, и содержание кортизола определяли в крови, взятой у собаки через 4 и 8 часов после инъекции дексаметазона, то это может свидетельствовать о наличии у пациента гипофизо-зависимой формы эндокринопатии, что диктует необходимость проведения дополнительного исследования крови



Визуальные методы
диагностики

Визуальные методы диагностики



Компьютерная томография гипофиза с целью обнаружения опухоли

Ультразвуковое сканирование



Ультразвуковое сканирование надпочечников с целью обнаружения опухоли

Гипофизарно-зависимый гиперкортицизм

Адренало-зависимый гиперкортицизм

Устранение факторов, стимулирующих образование кортизола

Устранение избытка глюкокортикоидов

Устранение источника образования кортизола

Гипофизэктомия

Медикаментозное лечение

Адреналэктомия

Проводится только в специализированных учреждениях
На протяжении всей жизни прооперированной собаке необходима компенсационная терапия глюкокортикоидами и тироксином

При отсутствии выявляемых метастазов опухолей проводят краткосрочную компенсационную терапию глюкокортикоидами

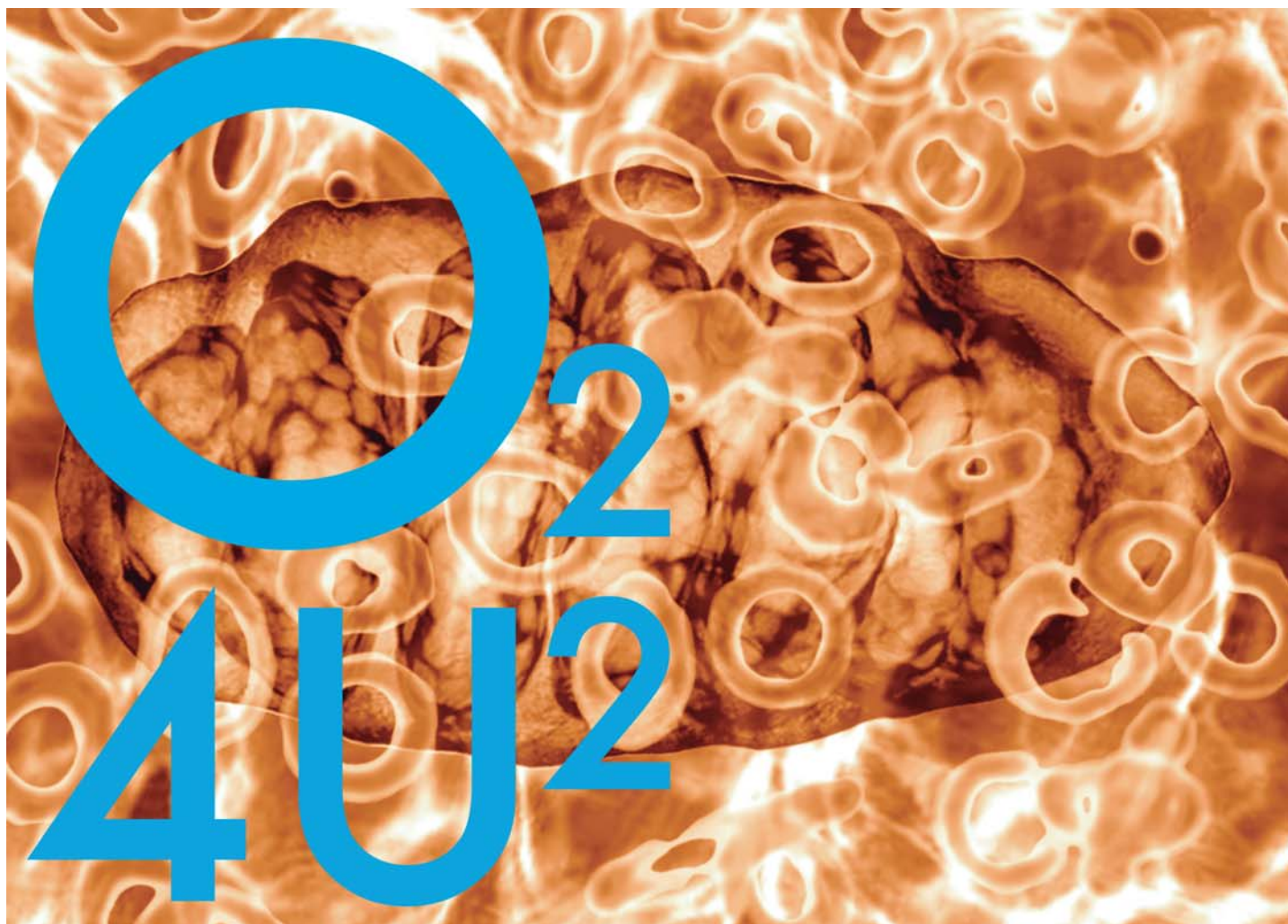
Лечение

Медикаментозные средства лечения	Трилостан	Митотан
Характер действия	Адренокортикостатик, снижающий секрецию кортизола	Адренокортиколитик; разрушает клетки коры надпочечников
Начальная дозировка	2–4 мг/кг массы тела/день, перорально с кормом Повторное клиническое обследование и проведение теста стимуляции адренокортикотропным гормоном через 14 дней после начала лечения и после каждого изменения дозировки препарата	1. Для полного разрушения: 50–75 мг/кг массы/день в течение 25 дней. или 2. Для селективного разрушения: 50 мг/кг массы тела/день
Длительный курс лечения	Корректировать каждые 3 месяца дозировку препарата на основании оценки тяжести симптоматики и результатов теста стимуляции адренокортикотропным гормоном. В большинстве случаев препарат дают собакам 1 раз в день, однако при сохранении клинических проявлений болезни его начинают давать 2 раза в день	1. Ежедневно применяют в суточной дозе. или 2. Корректируют дозировку на основании оценки тяжести симптоматики и результатов теста стимуляции адренокортикотропным гормоном
Примечание	Гипоадренокортицизм может осложнять течение болезни	1. Компенсационную терапию глюкокортикоидами и минералокортикоидами начинают проводить на 3-й день лечения и продолжают в течение всей жизни собаки 2. В 5–6% случаев развивается ятрогенный гипоадренокортицизм

ЛИТЕРАТУРА

- Galac S, Reusch CE, Kooistra HS, et al. Adrenals. In: Rijnberk A, Kooistra HS, eds. *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats*. Hannover: Schlütersche 2010; 93-154.





Метаболизм кислорода

10-й конгресс EVECCS

Утрехт (Нидерланды)
10—12 июня 2011 г.



Предварительное заседание 9 июня

www.eveccs2011.org

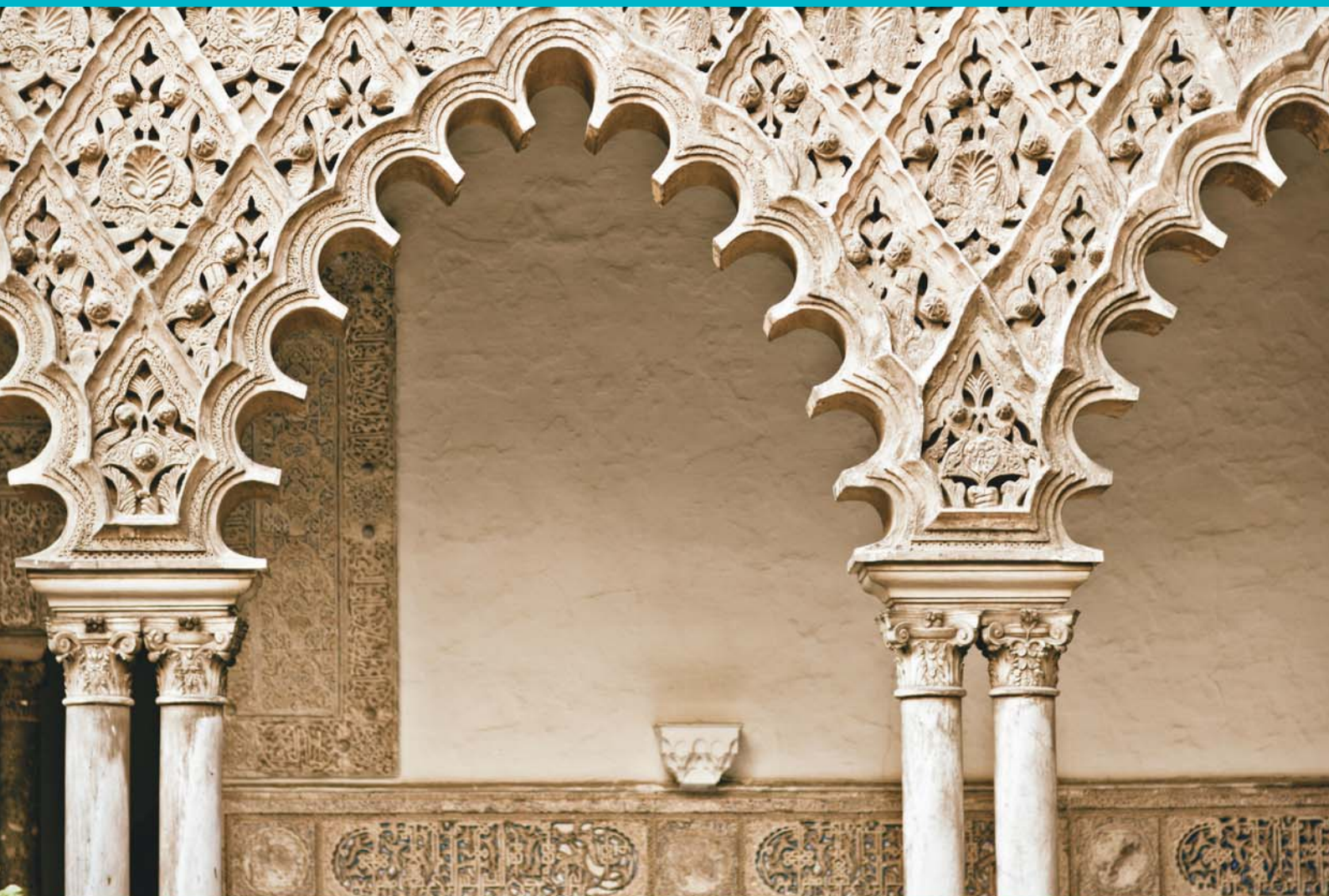


ВЕТЕРИНАРНЫЕ СЕКЦИИ
(мелкие животные и лошадиные)
СЕКЦИЯ ДЛЯ АССИСТЕНТОВ ВЕТВРАЧА
СЕМИНАРЫ





Последние новости в сфере ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ ЖИВОТНЫХ



FIBES PELACIO DE CONGRESOS Y EXPOSICIONES, СЕВИЛЬЯ (ИСПАНИЯ)

8-10 сентября 2011 года

21-й КОНГРЕСС ECVIM-CA

При активной спонсорской поддержке



www.ecvimcongress.org